8.ª edición

MANUAL DE TERAPÉUTICA NEUROLÓGICA DE SAMUELS

MARTIN A. SAMUELS
ALLAN H. ROPPER

Wolters Kluwer | Lippincott Williams & Wilkins

MANUAL DE TERAPÉUTICA NEUROLÓGICA DE SAMUELS

8.ª edición

Martin A. Samuels, M.D., M.A.C.P., F.A.A.N., D.Sc. (Hon)
Neurologist-in-Chief and Chairman,
Department of Neurology,
Brigham and Women's Hospital;
Professor of Neurology,
Harvard Medical School,
Boston, Massachusetts

Allan H. Ropper, M.D., F.A.C.P., F.A.A.N., F.R.C.P.
Executive Vice-Chairman,
Department of Neurology,
Brigham and Women's Hospital;
Professor of Neurology,
Harvard Medical School,
Boston, Massachusetts

Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Philadelphia • Baltimore • New York • London
Buenos Aires • Hong Kong • Sydney • Tokyo

Wolters Kluwer | Lippincott Williams & Wilkins

Av. Príncep d'Astúries, 61, 8.° 1.ª
08012 Barcelona (España)
Tel.: 93 344 47 18
Fax: 93 344 47 16
e-mail: lwwespanol@wolterskluwer.com

Traducción

Beatriz Magri Ruiz
Licenciada en Traducción, Intérprete de Conferencia

Elisabet Carreras i Goicoechea
Traductora científica

Revisión científica

Julio Pascual Gómez
Neurólogo
Director del área de Neurociencias. Hospital Central de Asturias

Se han adoptado las medidas oportunas para confirmar la exactitud de la información presentada y describir la práctica más aceptada. No obstante, los autores, los redactores y el editor no son responsables de los errores u omisiones del texto ni de las consecuencias que se deriven de la aplicación de la información que incluye, y no dan ninguna garantía, explícita o implícita, sobre la actualidad, integridad o exactitud del contenido de la publicación. Esta publicación contiene información general relacionada con tratamientos y asistencia médica que no debería utilizarse en pacientes individuales sin antes contar con el consejo de un profesional médico, ya que los tratamientos clínicos que se describen no pueden considerarse recomendaciones absolutas y universales.

El editor ha hecho todo lo posible para confirmar y respetar la procedencia del material que se reproduce en este libro y su copyright. En caso de error u omisión, se enmendará en cuanto sea posible. Algunos fármacos y productos sanitarios que se presentan en esta publicación sólo tienen la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para un uso limitado al ámbito experimental. Compete al profesional sanitario averiguar la situación de cada fármaco o producto sanitario que pretenda utilizar en su práctica clínica, por lo que aconsejamos la consulta con las autoridades sanitarias competentes.

Derecho a la propiedad intelectual (C. P. Art. 270)

Se considera delito reproducir, plagiar, distribuir o comunicar públicamente, en todo o en parte, con ánimo de lucro y en perjuicio de terceros, una obra literaria, artística o científica, o su transformación, interpretación o ejecución artística fijada en cualquier tipo de soporte o comunicada a través de cualquier medio, sin la autorización de los titulares de los correspondientes derechos de propiedad intelectual o de sus cesionarios.

Reservados todos los derechos.
Copyright de la edición en español © 2011 Wolters Kluwer Health España, S.A., Lippincott Williams & Wilkins
ISBN edición española: 978-84-96921-73-3

Edición española de la obra original en lengua inglesa *Samuels's Manual of Neurologic Therapeutics, 8th edition,*

de Martin A. Samuels y Allan H. Ropper, publicada por Lippincott Williams & Wilkins.
Copyright © 2010 Lippincott Williams & Wilkins
351 West Camden Street
Baltimore, MD 21201
530 Walnut Street
Philadelphia, PA 19106
ISBN edición original: 978-1-60547-575-2

Composición: Servei Gràfic, N.J.R., Barcelona
Impresión: Data Reproductions Corp.
Impreso en USA

DEDICATORIA

Esta edición del *Manual de terapéutica neurolÓgica* de Martin A. Samuels está dedicada a Edward B. Bromfield, que falleció durante la preparación del manuscrito. Además, escribió el capítulo sobre epilepsia de la 7.ª edición y modernizó del todo el abordaje de este frecuente y complejo problema.

Ed era un neurólogo brillante que poseía la excepcional capacidad para actuar como médico en el Servicio de Neurología general y como jefe de la Division of Epilepsy and Sleep en el Brigham Department of Neurology. Sus conocimientos sobre el electroencefalograma (EEG), la epilepsia y el sueño eran extraordinarios, lo que lo convertía en uno de los especialistas más respetados del país en su campo. Los pacientes eran el alma de su vida profesional, algo que se reflejaba en su conducta desinteresada, un rasgo que todo el mundo a su alrededor percibía, incluidos sus colegas, los becarios, los residentes y sus alumnos. Recientemente, uno de los residentes escribió que era bien sabido que todos ellos «querían ser como Ed». Trataba con todos los pacientes de manera ecuánime, sensible, perspicaz y receptiva. Esto era especialmente evidente en la manera de abordar el desconcertante problema de las crisis no epilépticas. Con estos pacientes, se mostraba abierto, tranquilo y siempre interesado por su bienestar, un conjunto de características que no siempre está presente en las personas que atienden a pacientes cuyos problemas se encuentran en la frontera entre la psiquiatría y la neurología.

Además de sus prodigiosos conocimientos profesionales, tenía una intensa vida familiar y pasaba el mayor tiempo posible con su anciano padre, su esposa, Terry, y sus dos hijos, Ben y Dan. Seguidor acérrimo de los Red Sox, se alegró mucho al ver a su equipo ganar la Serie Mundial y convertirse en una franquicia inagotable después de años sin ganar el campeonato más importante. Era un excelente atleta, que jugaba a baloncesto y béisbol con la misma pasión que impulsó su éxito en la neurología.

Ed Bromfield fundó la Division of Epilepsy and Sleep en el Brigham Department of Neurology y actuó como mentor de un gran número de jóvenes que se han convertido en líderes en este campo en todo el mundo. Fue un médico magnífico en el mundo de la epilepsia y, por tanto, es apropiado dedicarle un manual de terapéutica.

Los editores se complacen en dedicar la 8.a edición del *Manual de terapéutica neurolÓgica* a Edward B. Bromfield.

COLABORADORES

Anthony A. Amato, M.D.
Chief, Division of Neuromuscular Diseases,
Department of Neurology,
Brigham and Women's Hospital;
Professor of Neurology,
Harvard Medical School,
Boston, Massachusetts

Robert W. Baloh, M.D.
Director, Neuro-otology,
Ronald Reagan Hospital;
Professor of Neurology and Surgery,
David Geffen School of Medicine
at UCLA,
Los Angeles, California

Don C. Bienfang, M.D.
Chief, Division of Neuro-ophthalmology,
Department of Neurology,
Brigham and Women's Hospital;
Assistant Professor of Ophthalmology,
Harvard Medical School,
Boston, Massachusetts

Edward B. Bromfield, M.D.*
Chief, Division of Epilepsy,
EEG, and Sleep,
Department of Neurology,
Brigham and Women's Hospital;

Associate Professor of Neurology,
Harvard Medical School,
Boston, Massachusetts

Tracey A. Cho, M.D.
Associate Director, Neuro-ID Section,
Massachusetts General Hospital;
Associate Neurologist,
Brigham and Women's Hospital;
Instructor in Neurology,
Harvard Medical School,
Boston, Massachusetts

Kirk R. Daffner, M.D.
Chief, Division of Cognitive and
Behavioral Neurology,
Department of Neurology,
Brigham and Women's Hospital;
Associate Professor of Neurology,
Harvard Medical School,
Boston, Massachusetts

David M. Dawson, M.D.
Senior Neurologist,
Brigham and Women's Hospital;
Professor of Neurology,
Harvard Medical School,
Boston, Massachusetts

Marc J. Dinkin, M.D.
Assistant Professor of
Ophthalmology,
Division of Neuro-ophthalmology,
Weill Cornell Medical College,
New York Presbyterian Hospital,
New York, New York

Barbara A. Dworetzky, M.D.

Chief, Division of Epilepsy, EEG,
and Sleep,
Department of Neurology,
Brigham and Women's Hospital;
Assistant Professor of Neurology,
Harvard Medical School,
Boston, Massachusetts

Steven K. Feske, M.D.
Director, Division of Stroke and
Cerebrovascular Diseases,
Department of Neurology,
Brigham and Women's Hospital;
Associate Professor of Neurology,
Harvard Medical School,
Boston, Massachusetts

*Fallecido.

Robert D. Helme, M.D.
Professor (Honorary) of Medicine,
University of Melbourne,
Royal Melbourne Hospital,
Parkville, Australia;
Consultant Neurologist,
Epworth Hospital,
Richmond, Australia

Galen V. Henderson, M.D.
Director, Division of Neurocritical Care,
Department of Neurology,
Brigham and Women's Hospital;
Assistant Professor of Neurology,
Harvard Medical School,
Boston, Massachusetts

Maria K. Houtchens, M.D.
Staff Neurologist, MS Center,

Department of Neurology,
Brigham and Women's Hospital;
Instructor in Neurology,
Harvard Medical School,
Boston, Massachusetts

Santosh Kesari, M.D., Ph.D.
Associate Professor of Neurosciences,
University of California, San Diego;
Director, Neuro-Oncology,
UCSD Moores Cancer Center,
La Jolla, California

Elizabeth Loder, M.D., M.P.H.
Director, John R. Graham Headache
Center,
Department of Neurology,
Brigham and Women's Hospital;
Associate Professor of Neurology,
Harvard Medical School,
Boston, Massachusetts

Milena Pavlova, M.D.
Director, Sleep Program,
Division of Epilepsy, EEG, and Sleep,
Department of Neurology,
Brigham and Women's Hospital;
Instructor in Neurology,
Harvard Medical School,
Boston, Massachusetts

Paul Rizzoli, M.D.
Clinical Director, John R. Graham
Headache Center,
Department of Neurology,
Brigham and Women's Hospital;
Attending Neurologist,
Faulkner Hospital,

Boston, Massachusetts

Allan H. Ropper, M.D., F.A.C.P., F.A.A.N., F.R.C.P.
Executive Vice-Chairman,
Department of Neurology,
Brigham and Women's Hospital;
Professor of Neurology,
Harvard Medical School,
Boston, Massachusetts

Martin A. Samuels, M.D., M.A.C.P., F.A.A.N., D.Sc. (Hon)
Neurologist-in-Chief and Chairman,
Department of Neurology,
Brigham and Women's Hospital;
Professor of Neurology,
Harvard Medical School,
Boston, Massachusetts

Lewis Sudarsky, M.D.
Director, Division of Movement Disorders,
Department of Neurology,
Brigham and Women's Hospital;
Associate Professor of Neurology,
Harvard Medical School,
Boston, Massachusetts

Patrick Y. Wen, M.D.
Director, Division of Cancer Neurology,
Department of Neurology,
Brigham and Women's Hospital;
Associate Professor of Neurology,
Harvard Medical School,
Boston, Massachusetts

David A. Wolk, M.D.

Assistant Professor of Neurology,
University of Pennsylvania;
Assistant Director,
Penn Memory Center,
Hospital of the University of Pennsylvania,
Philadelphia, Pennsylvania

PRÓLOGO

Una de las ventajas de llegar a la vejez es el placer que proporciona observar a nuestros jóvenes colegas alcanzar las cumbres académicas con las que soñaban durante la residencia. En los últimos 40 años, Martin Samuels ha alcanzado el prestigio en todos los ámbitos de la neurología: Chief of Neurology en «el Brigham», Harvard Professor of Neurology, hábil clínico, descubridor de nuevos síndromes y, por supuesto y no menos importante, educador y autor. Y todo ello con vigor y aplomo. Su mente inquieta puede generar opiniones que a veces no encajan en el pensamiento convencional, pero que a la larga se demuestra que iban bien encaminadas. Dotado de una energía considerable, es un digno contrincante en el debate. Con él, debatir nunca es aburrido.

No hay duda de que el *Manual* es el mayor logro del profesor Samuels; ocho ediciones en 30 años. ¿Es necesario decir algo más?

Pero yo no consideraría menos importantes sus aportaciones cotidianas a la neurología académica. Predominantemente profesor, sus opiniones importan.

Es coautor, con el profesor Allan Ropper, de *Principies of Neurology*, a la vez que el doctor Ropper se ha unido a él en el *Manual. Lang mae yur lum reek.*

C. Miller Fisher
Loudonville, New York
Julio de 2009

PRÓLOGO

Cuando inicié mi formación en la década de 1960, nuestra especialidad aún andaba en pañales desde el punto de vista terapéutico y dependía de la observación clínica y la correlación anatomoclínica, pero había pocos métodos de investigación u opciones terapéuticas. A raíz de ello, la neurología soportó un abandono constante tanto por parte de la comunidad médica como del público. El cerebro, simplemente, no parecía importante y era fácilmente superado por los apasionantes avances realizados en el campo de las enfermedades infecciosas y la cardiología. Revistas como *Neurology* y *Archives of Neurology* se publicaban sólo de 10 a 12 veces al año; eran volúmenes delgados prácticamente sin anuncios, que en su mayor parte contenían observaciones clínicas pero poco más. El poder de la neurología, sin métodos para estudiar los mecanismos subyacentes de las enfermedades neurológicas, radicaba en la increíble, a veces casi milagrosa, capacidad de los clínicos experimentados para comprender qué sucedía en la caja negra mediante la realización de pruebas y la observación junto a la cabecera del paciente. Muchos de nosotros tuvimos la suerte de tener como profesores a esos hombres y esas mujeres, y los que hicieron la residencia en esa época nunca han perdido ese enfoque clínico pese a los avances en ciencia básica, técnicas de imagen y genética que han transformado nuestra especialidad.

Fue en esa época de transición cuando Marty Samuels hizo la carrera de medicina y se convirtió en el neurólogo clínico maduro que escribió, editó y publicó la primera edición del *Manual,* que en sus numerosas ediciones posteriores se ha convertido en «la Biblia» y ha sido utilizado por prácticamente todos los neurólogos que conozco. Recuerdo que, cuando vi el primer folleto del libro, lo primero que me vino a la cabeza fueron cosas como: ¿Quién es esta superestrella? Desde luego, no era uno de los gigantes. ¿Qué derecho tiene a proponer que puede haber tratamientos en esta especialidad? Y, todavía más importante, es demasiado joven para hacer esto porque no ha tenido la experiencia clínica necesaria para un cometido de este tipo. A través del *retroespectroscopio,* ahora veo lo equivocado que estaba. Cuando finalmente conseguí el libro y empecé a leerlo, recuerdo que tuve la sensación de que abandonaba una jungla oscura y me dirigía hacia un prado soleado. Había cosas buenas que deberían haberse publicado mucho antes, muy bien expresadas, y que me ayudarían en el cuidado de mis pacientes. Las ediciones posteriores de este libro han confirmado con creces esas impresiones iniciales.

El libro sigue siendo un punto de referencia en nuestra especialidad, un tratado

exhaustivo pero conciso y un monumento a su creador. Durante este período de transición en que las enfermedades del cerebro han adquirido una importancia primordial, el volumen se ha mantenido fiel a sus principios originales, sólidamente cimentado en la observación clínica tradicional con claros vínculos con los avances realizados en otros campos de la medicina. El libro, en cierto sentido, refleja la carrera del doctor Samuels, que ahora es mundialmente reconocido como uno de los principales neurólogos clínicos de nuestra época, con un dominio enciclopédico de la neurología y vínculos profundos con avances realizados en otras especialidades. Felicito a Marty y a su nuevo coeditor en la 8.ª edición, Allan Ropper. Los neurólogos de todo el mundo esperan con impaciencia la oportunidad de abrir el libro.

Thomas R. Swift, M.D.
Augusta, Georgia
Agosto de 2009

PREFACIO

La idea original del *Manual de terapéutica neurolÓgica* de Martin A. Samuels se le ocurrió hace 35 años a un miembro de una generación de médicos que había sobrevivido a los primeros 2 años de residencia aferrándose al *Manual Washington* de espiral en busca de orientación sobre todos y cada uno de los aspectos específicos de la labor médica cotidiana. Casi dos generaciones después, la necesidad de disponer de una estrategia concisa e informada para abordar el tratamiento de las principales enfermedades ha adquirido todavía más importancia. Esto es válido para todos los campos, pero es especialmente importante para la neurología, que sigue siendo la disciplina menos comprendida por unos médicos generales que, por lo demás, tienen una buena formación y son competentes. Al mismo tiempo, se han realizado enormes avances en el tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso, impulsados por los avances en biología molecular, genética, farmacología e ingeniería biomédica.

La neurología es, en muchos aspectos, la medicina interna del siglo XXI, en el sentido de que se ha diferenciado en cerca de una docena de especialidades, cada una con conocimientos teóricos y prácticos clínicos, fronteras de investigación y programas de formación especiales. Del mismo modo que el cardiólogo ya no intenta tratar a los enfermos de cáncer, el especialista en accidente cerebrovascular ya no es capaz de tratar fácilmente a los pacientes con esclerosis múltiple. Aun así, al igual que en la medicina interna, es necesario un grupo de neurólogos generales comprometidos para esclarecer los problemas neurológicos indiferenciados y omnipresentes (p. ej., mareo, cefalea) y para tratar a una amplia variedad de pacientes con síntomas neurológicos. Esta labor constituye un desafío, dado el asombroso alcance del campo de la medicina neurológica y la rapidez con la que se transforma.

Muchos médicos en ejercicio y médicos en prácticas consultan Internet en busca de respuestas a cuestiones concretas que surgen en el consultorio, pero estos recursos tienen una calidad variable; en su mayoría están sin editar y no transmiten la compleja textura de la interacción entre las modalidades de tratamiento y cada paciente. Las autoridades de cada ámbito se encuentran en una posición ventajosa para dar expresión a estos conocimientos. Hemos diseñado el *Manual de terapéutica neurolÓgica* como la fuente de una opinión de expertos sobre el tratamiento de las principales enfermedades y síndromes neurológicos. Este manual está escrito por autoridades activas en el ámbito clínico, plenamente comprometidas con sus respectivos campos y capaces de transmitir

sus ideas claramente en el formato de esquema «patentado» de la serie de *Manuales Washington.*

Se ha incorporado al equipo editorial de la 8.ª edición Allan H. Ropper, una figura conocida para todos los médicos, pero especialmente los neurólogos. Sin duda, Allan es uno de los principales neurólogos clínicos del mundo, y posee una asombrosa variedad de conocimientos teóricos y prácticos que abarcan la totalidad de los sistemas nerviosos central y periférico. Además de aportar sus prodigiosas habilidades de edición al proyecto, escribió un capítulo totalmente nuevo sobre dolor de espalda y cervicalgia, y colaboró en la redacción de varios capítulos que reflejan sus intereses a largo plazo en varios campos.

Durante la preparación de la 8.ª edición, nuestro colega Edward B. Bromfield falleció tras una batalla de 3 años contra el cáncer de páncreas. Su colega de muchos años, Barbara Dworetzky, terminó uno de los últimos proyectos de Ed, un capítulo totalmente actualizado sobre epilepsia. Robert Baloh, posiblemente el principal experto en neurología vestibular, ofrece una revisión concisa y autorizada del problema frecuente y a veces incómodo del mareo. Milena Pavlova, neuróloga del sueño, actualizó el capítulo sobre el sueño, y Patrick Wen y Santosh Kesari explican claramente el abordaje moderno de la neurooncología, incluidos los tumores y las metástasis cerebrales, los síndromes paraneoplásicos y otras manifestaciones neurológicas del cáncer sistémico. Maria Houtchens se une a David Dawson para estructurar el tratamiento moderno en el campo rápidamente cambiante de la esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes. Anthony Amato, autor de un reciente libro de texto sobre enfermedades neuromusculares, asume todo el campo en expansión de las enfermedades neuromusculares con dos capítulos autorizados: uno sobre enfermedades de la motoneurona y neuropatías, y otro sobre trastornos de la unión neuromuscular y miopatías. Hay dos capítulos sobre el dolor: uno sobre el tratamiento del dolor crónico, escrito por Robert Helme, y otro sobre cefalea y dolor facial, escrito por Elizabeth Loder y Paul Rizzoli del John R. Graham Headache Center. Steven Feske, internista y neurólogo, trata el enorme y radicalmente alterado campo del accidente cerebrovascular, que se encuentra en el límite entre las disciplinas de la neurología y la medicina interna. Lewis Sudarsky ofrece una estrategia modernizada para la enfermedad de Parkinson y la amplia variedad de trastornos del movimiento, que ahora se tratan no sólo con fármacos, sino también con estimulación cerebral profunda. Kirk Daffner y David Wolk han actualizado la estrategia de tratamiento de los pacientes con demencia y otros trastornos de la cognición y la conducta. Hay un capítulo revisado sobre neurooftalmología, escrito por Don Bienfang y Marc J. Dinkin, que refleja la importancia que tiene el ojo para el campo general de la neurología. Martin Samuels trata ciertos trastornos metabólicos y tóxicos, entre los cuales figuran la encefalopatía hepática, los estados carenciales de vitaminas y los trastornos hidroelectrolíticos, y Tracy Cho ha actualizado el importante capítulo sobre enfermedades infecciosas del sistema nervioso.

Como puede comprobarse si se examina la afiliación de los autores, la 8.ª edición surge básicamente del Department of Neurology del Brigham and Women's Hospital. No

obstante, en cada uno de los capítulos, los autores, y nosotros como editores, hemos tenido presentes tendencias más generales en el tratamiento neurológico y nos hemos resistido a adaptar métodos demasiado provincianos o centrados en la escuela de Boston. Los editores damos las gracias a nuestros talentosos colegas por haber compartido sus conocimientos teóricos y prácticos fundamentales en la 8.a edición del *Manual de terapéutica neurolÓgica* de Martin A. Samuels.

También estamos en deuda con nuestras esposas, Susan Pioli y Sandy Ropper, que nos ofrecieron sabiduría, ánimo, humor y apoyo en todo momento. También damos las gracias a Susan Pioli por sus prodigiosas habilidades editoriales.

Martin A. Samuels
Allan H. Ropper

PREFACIO A LA 1.ª EDICIÓN

Hasta hace muy poco tiempo, la labor principal del neurólogo era clasificar y organizar la estructura y las alteraciones anatomopatológicas del sistema nervioso. De hecho, la neurología se considera desde hace mucho tiempo una disciplina con unas capacidades diagnósticas exquisitamente específicas y precisas, pero con unas capacidades terapéuticas escasas o nulas. Además, muchos cirujanos, pediatras e internistas han considerado tradicionalmente al neurólogo como un intelectual falto de sentido práctico que dedica innumerables horas a localizar concienzudamente lesiones, pero pasa por alto las consideraciones pragmáticas del tratamiento. Quizá esta noción pueda atribuirse, en gran parte, a la peculiar complejidad del sistema nervioso y a la consiguiente relativa ingenuidad de los médicos a la hora de comprender sus funciones.

Muchas de las descripciones clásicas de los estados patológicos en otras disciplinas médicas se realizaron en el siglo pasado; en neurología, no se describieron hasta la pasada generación y sólo en los últimos 10 años ésta ha empezado a definirse mediante los conceptos mecanicistas subcelulares de la enfermedad. Esta madurez ha llevado a que el neurólogo esté ahora tan implicado en los aspectos terapéuticos de su especialidad médica como cualquiera de sus colegas. Determinadas enfermedades neurológicas, como la epilepsia, han podido tratarse durante períodos relativamente largos de tiempo, pero la comprensión de los mecanismos subcelulares de otras enfermedades ha llevado a nuevas y más eficaces modalidades terapéuticas.

Un ejemplo de ello es la comprensión ampliada que ahora tenemos de las alteraciones bioquímicas en la enfermedad de Parkinson y las repercusiones terapéuticas resultantes. Ahora, del mismo modo que el endocrinólogo trata la diabetes con insulina y el cardiólogo trata la insuficiencia cardíaca congestiva con glucósidos digitálicos, el neurólogo trata la enfermedad de Parkinson con levodopa. En todas estas situaciones, la afección subyacente no se cura; más bien se intentan modificar los procesos fisiopatológicos aplicando la comprensión científica de la función del sistema enfermo.

Este manual plasma un enfoque práctico y lógico del tratamiento de los problemas neurológicos, basado en un diagnóstico exacto, que resultará útil tanto para el clínico como para el estudiante. No se hace ningún esfuerzo para reiterar los detalles de la exploración neurológica; se supone que el lector tiene la competencia necesaria para explorar al paciente, aunque cuando es pertinente se mencionan aspectos del diagnóstico diferencial que son especialmente importantes o problemáticos. En este sentido, hay que hacer hincapié en que este manual tan sólo es una guía diagnóstico-terapéutica y que hay

que tratar a cada paciente de manera individualizada. El libro está organizado para satisfacer de la mejor manera posible las necesidades del clínico que se enfrenta a problemas terapéuticos. Así pues, los primeros siete capítulos se ocupan de síntomas, como el mareo y la cefalea, mientras que los últimos 10 contemplan enfermedades habituales, como el accidente cerebrovascular y las neoplasias.

Martin A. Samuels
1977

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

Dedicatoria
Colaboradores
Prólogo *(C. Miller Fisher)*
Prólogo *(Thomas R. Swift)*
Prefacio
Prefacio a la 1.ª edición

1 Coma, traumatismo craneoencefálico y lesión medular
Galen V. Henderson

2 Epilepsia
Edward B. Bromfield y Barbara A. Dworetzky

3 Mareo
Robert W. Baloh

4 Dolor de espalda y cervicalgia
Allan H. Ropper

5 Trastornos del sueño
Milena Pavlova

6 Neurooncología
Patrick Y. Wen y Santosh Kesari

7 Esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes
Maria K. Houtchens y David M. Dawson

8 Neuropatías motoras y neuropatías periféricas
Anthony A. Amato

9 Trastornos de la unión neuromuscular y miopatías
Anthony A. Amato

10 Dolor crónico
Robert D. Helme

11 Migraña y dolor facial
Elizabeth Loder y Paul Rizzolt

12 Accidente cerebrovascular y trastornos cerebrovasculares
Steven K. Feske

13 Trastornos del movimiento
Lewis Sudarsky

14 Neurología asociada a la conducta y demencias
Kirk R. Daffner y David A. Wolk

15 Neurooftalmología
Marc J. Dinkin y Don C. Bienfang

16 Encefalopatías tóxicas y metabólicas
Martin A. Samuels

17 Infecciones del sistema nervioso central
Tracey A. Cho

Índice de fármacos
Índice alfabético de materias

COMA, TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO Y LESIÓN MEDULAR

Galen V. Henderson

1

COMA

Introducción

Estados de consciencia alterados

1. El término «*coma*» describe una ausencia de respuesta total o casi total. Es un estado de inconsciencia parecido al sueño del que el paciente no puede despertar aunque se le apliquen estímulos externos o internos. El grado de coma es variable; en su estadio más profundo, no se obtiene ningún tipo de reacción y no hay respuestas corneal, papilar ni faríngea. En los grados más leves, los estímulos producen un ligero movimiento y los reflejos del tronco encefálico están conservados. En estos estadios de coma más leves (que a veces reciben la denominación ambigua y poco útil de semicoma u obnubilación) pueden explorarse la mayoría de los reflejos del tronco encefálico. La frecuencia y el patrón respiratorios también varían según la profundidad del coma.

2. El término «*estupor*» hace referencia a un estado en que el paciente despierta transitoriamente sólo como respuesta a estímulos enérgicos y reiterados, pero no puede mantenerse despierto sin una estimulación reiterada. La producción verbal del paciente es ininteligible o inexistente y presenta algunos movimientos decididos como respuesta a la estimulación nociva. La actividad motora agitada o estereotipada es habitual y la frecuencia del cambio natural de las posturas corporales es menor.

3. Los términos «*somnolencia*» y «*letargo*» indican un estado de vigilia reducido parecido al sueño del que se puede despertar con facilidad y luego mantener la vigilia.

4. El término «*confusión*» describe un deterioro de la atención y comporta un despertar insuficiente para mantener pensamientos y acciones coherentes.

5. El término «*delirio*», tal como los neurólogos lo utilizan, normalmente hace referencia a un estado de confusión con períodos de agitación y a veces de hipervigilia, irritabilidad activa y alucinaciones, que suelen alternarse con períodos de nivel de activación cerebral reducida.

Fisiopatología

1. Las señales excitadoras procedentes del mesencéfalo y la porción rostral del puente (sistema de activación reticular, SAR) ascienden al tálamo y excitan las neuronas talamocorticales de los núcleos talámicos intralaminares y de la línea media. Las neuronas se proyectan ampliamente por toda la corteza cerebral y el SAR mantiene la activación cerebral. Los límites anatómicos de la porción superior del tronco encefálico están poco definidos.

2. Estas neuronas reticulotalámicas ascendentes poseen actividad colinérgica.

3. La atención se concibe como un acto que depende tanto del sistema de activación cerebral difuso como de los sistemas corticales que intervienen en la atención dirigida a distintos ámbitos:

a. Lóbulos parietales posteriores (consciencia sensitiva).

b. Corteza de asociación frontal (atención motora: movimientos dirigidos de los ojos, las extremidades y el cuerpo).

c. Corteza del cíngulo (aspectos motivacionales de la atención).

d. Las lesiones que afectan a estas zonas provocan una falta de atención global y estados de confusión.

e. Por tanto, los estados agudos de confusión se deben a:

1) Enfermedad difusa en la corteza cerebral.

2) Lesiones focales en distintas regiones de la corteza.

3) Conexiones corticotalámicas.

4) Estructuras prosencefálicas y subcorticales.

Diagnóstico

Presentación clínica

1. El principal objetivo de la exploración del paciente que no responde consiste en determinar la causa de la destrucción del parénquima cerebral, que puede ser, por ejemplo, una hemorragia cerebral o alteraciones metabólicas extrínsecas al cerebro, como una encefalopatía urémica o hipoglucémica.

2. El electroencefalograma (EEG) refleja la función neurofisiológica cortical y talámica, y es útil para determinar el grado de alteración cerebral y de progresión de la enfermedad.

3. La Escala de coma de Glasgow (tabla 1-1) es un instrumento normalizado diseñado para la evaluación rápida de los pacientes con traumatismo cerebral, y para la comunicación de dicha evaluación.

a. Esta escala cuantifica la mejor respuesta del paciente en tres campos: apertura de los ojos, actividad motora y lenguaje.

b. Las puntuaciones de la Escala de coma de Glasgow van de 3 a 15. Cuando la puntuación total es igual o inferior a 8, normalmente el paciente está comatoso.

Partes de la exploración

1. La observación del paciente proporciona una información considerable. Las posturas predominantes de las extremidades y el cuerpo; la presencia o ausencia de movimientos espontáneos en cada lado; la posición de la cabeza y los ojos, así como

la frecuencia, la profundidad y el ritmo de las respiraciones aportan abundante información.

a. El nivel de consciencia se determina mediante la reacción del paciente a:

1) Llamarlo por su nombre.

2) Darle órdenes simples.

3) Aplicarle estímulos nocivos cada vez más intensos, como hacer cosquillas en las narinas, aplicar presión supraorbitaria o esternal, pellizcar la cara lateral del cuello, la cara interna de los brazos o los muslos, o aplicar presión en los nudillos.

2. La exploración de las pupilas tiene una gran importancia diagnóstica.

a. El tamaño, la forma y los reflejos pupilares normales indican que las estructuras del mesencéfalo se conservan íntegras y, por tanto, apuntan a una causa del coma distinta de la destrucción o la compresión secundaria de esta zona por un tumor hemisférico.

b. Las reacciones pupilares disminuyen cuando hay lesiones en la porción rostral del mesencéfalo.

1) Una midriasis unilateral (>5,5 mm) es un indicador precoz de estiramiento o compresión del nervio oculomotor y señala la presencia de un tumor cerebral en ese lado.

2) La pérdida de reacción fotomotora suele preceder a la dilatación de la pupila.

TABLA 1-1 Escala del coma de Glasgow

Puntos	Abertura de los ojos	Respuesta verbal	Respuesta motora
6	–	–	Obedece
5	–	Orientada	Localiza el dolor
4	Espontánea	Confusa	Se retira de la causa del dolor
3	A órdenes verbales	Inapropiada	Flexión (postura de decorticación)
2	Al dolor	Incomprensible	Extensión (postura de descerebración)
1	Sin respuesta	Sin respuesta	Sin respuesta

3) La pupila puede adoptar una forma oval o de pera y parecer desplazada (corectopia) debido a la pérdida diferencial de inervación de algunas porciones del esfínter pupilar.

4) A medida que el mesencéfalo sigue desplazándose debido a una lesión tumoral, ambas pupilas se dilatan y dejan de reaccionar a la luz, probablemente a causa de la compresión de los núcleos oculomotores situados en la porción rostral del mesencéfalo.

5) A medida que la porción superior del tronco encefálico se comprime todavía más, suele producirse una ligera reducción del tamaño de las pupilas a ambos lados, de hasta 5 mm o menos.

c. Reacciones pupilares en las lesiones del puente.

1) Las lesiones del puente producen unas pupilas mióticas de menos de 1 mm de diámetro con una reacción apenas perceptible a la luz intensa.

a) Puede observarse síndrome de Horner (miosis y ptosis) en el mismo lado de las lesiones del tronco encefálico o el hipotálamo o como un signo de disección de la arteria carótida interna.

d. El coma provocado por intoxicación por fármacos y los trastornos metabólicos intrínsecos no afectan a las reacciones pupilares, pero hay varias excepciones.

1) Las altas concentraciones de opiáceos provocan coma y dan lugar a unas pupilas muy pequeñas que apenas reaccionan a la luz.

2) Los barbitúricos en altas dosis pueden actuar de modo parecido, pero el diámetro pupilar suele ser igual o superior a 1 mm.

3) La intoxicación sistémica por atropina o fármacos con propiedades atropínicas, como por ejemplo los antidepresivos tricíclicos, se caracteriza por una gran dilatación y la posición fija de las pupilas.

4) La atetosis pupilar o fluctuación del tamaño de las pupilas es característica de la encefalopatía metabólica.

3. Movimientos de los ojos y los párpados, y respuesta corneal.

a. En el coma leve de origen metabólico, los ojos giran de manera conjugada de un lado al otro aparentemente de forma aleatoria, y a veces descansan en posición excéntrica.

b. Estos movimientos desaparecen a medida que el coma se vuelve más profundo, y entonces los ojos permanecen inmóviles y ligeramente exotrópicos.

c. La desviación lateral y hacia abajo de un ojo sugiere parálisis del nervio oculomotor, y la desviación medial de un único ojo, parálisis del nervio abducens.

d. La desviación conjugada persistente de los ojos hacia un lado (desviación de la mirada) se dirige hacia el lado opuesto a la parálisis en las lesiones cerebrales extensas (los ojos miran hacia la lesión) y hacia el lado de la parálisis cuando hay una lesión pontina unilateral (los ojos miran hacia el lado opuesto a la lesión).

e. Puede aparecer una desviación conjugada de los ojos hacia «el lado equivocado» en presencia de lesiones talámicas y de la porción superior del tronco encefálico.

f. Durante una crisis focal, los ojos giran o experimentan una sacudida hacia el lado de la crisis (el lado opuesto al foco de irritación).

g. Los globos oculares giran hacia abajo y hacia adentro (miran a la nariz) cuando hay hematomas o lesiones isquémicas del tálamo y la porción superior del mesencéfalo.

h. El nistagmo de retracción y convergencia se manifiesta en las lesiones del tegmento mesencefálico.

i. Los movimientos oculares rápidos hacia arriba y más lentos hacia abajo *(bobbing)* acompañan a la paresia de la mirada horizontal bilateral en las lesiones pontinas.

j. Los movimientos oculares rápidos hacia abajo con regreso rápido al meridiano *(dipping)* se observan en el coma provocado por anoxia e intoxicación por fármacos.

k. El coma que provoca lesiones estructurales del tronco encefálico inhibe buena parte de los movimientos oculares conjugados, por no decir todos, mientras que los trastornos metabólicos generalmente no lo hacen (salvo en ciertas intoxicaciones por fármacos profundas, especialmente por antiepilépticos).

l. Los giros rápidos de la cabeza provocan reflejos oculocefálicos (movimientos de ojos de muñeca). La respuesta en el coma de origen metabólico o provocado por lesiones estructurales bihemisféricas consiste en movimientos conjugados de los ojos en dirección opuesta.

m. La exploración de estos reflejos oculares en un paciente comatoso facilita los dos datos siguientes:

1) Indicios de que la función de las estructuras del tegmento mesencefálico y pontino que integran los movimientos oculares y los nervios oculomotores no está obstaculizada.

2) Pérdida de la inhibición cortical que normalmente mantiene estos movimientos controlados.

n. La asimetría de los movimientos oculares provocados es un signo que depende de la enfermedad focal del tronco encefálico. En el coma causado por un tumor de gran tamaño en un hemisferio cerebral, que comprime de modo secundario la porción superior del tronco encefálico, suele haber los reflejos oculocefálicos, pero la aducción del ojo en el lado del tumor está obstaculizada a consecuencia de una paresia del nervio oculomotor.

o. La irrigación de un oído con 10 ml de agua fría provoca la desviación conjugada lenta de los ojos hacia el oído irrigado, seguida de nistagmo compensador (componente rápido hacia el lado opuesto al estimulado) al cabo de unos segundos. Ésta es la prueba calórica o de función vestibulocular.

p. Los oídos se irrigan por separado y con varios minutos de diferencia. En el paciente comatoso, la fase correctora del nistagmo ha desaparecido y los ojos se desvían de manera tónica hacia el lado de la irrigación con agua fría. Esta posición puede mantenerse de 2 min a 3 min.

q. Las lesiones del tronco encefálico interrumpen estos reflejos vestibuloculares (RVO); si un ojo se abduce y el otro no lo logra, puede concluirse que se ha interrumpido el fascículo longitudinal medial.

r. La posición en reposo esotrópica y la ausencia de desviación hacia afuera de un ojo durante las maniobras para explorar los reflejos indican parálisis del nervio abducens.

s. La ausencia completa de movimiento ocular en respuesta a las pruebas de la función vestibulocular indica una interrupción grave del sistema tegmentario del

tronco encefálico en el puente o en el mesencéfalo.

4. Reducción de la frecuencia y, con el tiempo, pérdida del parpadeo espontáneo; luego pérdida de respuesta al tocar los párpados y, finalmente, ausencia de respuesta al tocar la córnea (signos de un coma cada vez más profundo). Una asimetría notable de las respuestas corneales indica una lesión aguda del hemisferio opuesto o, con menor frecuencia, una lesión ipsolateral en el tronco encefálico.

5. Signos reflejos y motores esqueléticos.

a. Los movimientos de agitación de todas las extremidades y los de agarrar y coger indican que los tractos corticoespinales están más o menos intactos. La resistencia de oposición a los movimientos pasivos (rigidez paratónica), los movimientos de evitación complejos y los movimientos protectores diferenciados tiene el mismo significado. Los movimientos de abducción (hacia el lado opuesto a la línea media) tienen el mismo significado y diferencian una respuesta motora de una postura. Normalmente, los pacientes con lesiones hemisféricas adoptan unas posturas aparentemente cómodas y relativamente normales.

b. Con frecuencia, los pacientes con lesiones del tronco encefálico presentan posturas anómalas. La simetría del movimiento espontáneo puede dar una pista respecto al lado en el que ha ocurrido una lesión focal.

c. Los términos «postura de decorticación» y «rigidez de descerebración» se refieren a los estudios experimentales realizados en animales, y no reflejan fielmente las correlaciones clinicopatológicas que dan a entender.

1) Postura de decorticación: extensión y rotación externa de las extremidades inferiores con flexión de ambas extremidades superiores.

2) Postura de descerebración: extensión de las extremidades inferiores y superiores.

d. La flexión de las extremidades superiores indica lesiones crónicas más superficiales, menos graves y más crónicas a la altura o por encima del diencéfalo. Con frecuencia, la extensión de las extremidades superiores e inferiores acompaña a las lesiones del tronco encefálico; no obstante, como se ha mencionado, la extensión de las extremidades superiores depende del grado y la gravedad de la lesión y, dado que se desencadena de manera refleja, del estímulo aplicado en el momento de la exploración. Las lesiones causales también pueden ser reversibles, como en el caso de las encefalopatías tóxicas y metabólicas graves.

e. Los reflejos tendinosos profundos y las respuestas plantares extensoras exageradas también sugieren una lesión lateralizada, pero pueden inducir a error.

f. Hay que tratar de realizar una observación cuidadosa para detectar movimientos sutiles indicativos de crisis epilépticas en todos los casos de coma; estos movimientos indican un estado epiléptico no convulsivo como causa del coma.

6. Patrones respiratorios.

a. La hiperventilación es frecuente y posee poco valor de ubicación. El diagnóstico

diferencial comprende:

1) Fiebre.

2) Septicemia.

3) Acidosis metabólica.

4) Reacciones adversas a fármacos.

5) Enfermedad cardiopulmonar.

b. Las *respiraciones de Cheyne-Stokes* siguen un patrón periódico de hiperpnea y apnea.

c. Respiración apnéustica.

1) Se caracteriza por una pausa prolongada al final de la inspiración y también se denomina «espasmo inspiratorio» (una pausa de 2 s a 3 s en la inspiración total). Esto indica una lesión situada entre la porción media y caudal del puente.

d. Respiración de Biot (respiración atáxica).

1) Se caracteriza por un patrón respiratorio caótico o atáxico con irregularidad del ritmo alternante y de la profundidad de las inspiraciones y espiraciones, que puede observarse cuando se lesionan las neuronas del centro respiratorio.

2) Este patrón evoluciona a un patrón de jadeos inspiratorios prolongados e intermitentes que todos los médicos reconocen que son de carácter agónico, y finalmente a apnea. De hecho, la parada respiratoria es el mecanismo de muerte en la mayoría de los pacientes con enfermedad grave del sistema nervioso central. Distintas lesiones provocan este patrón en fase terminal.

Razón de la reducción del nivel de consciencia en presencia de lesiones estructurales

1. El coma estructural puede ser resultado de la afectación troncoencefálica primaria o hemisférica cerebral difusa o bilateral.

a. Las lesiones cerebrales puramente unilaterales no provocan coma.

b. La disminución del nivel de consciencia debida a lesiones cerebrales unilaterales indica presión o desplazamiento del hemisferio opuesto o de la porción superior del tronco encefálico.

c. La disminución del nivel de consciencia persistente debida a una enfermedad hemisférica cerebral indica lesión hemisférica cerebral bilateral.

2. A medida que el efecto del tumor se agrava, provoca el desplazamiento de la porción superior del tronco encefálico a través de la escotadura de la tienda (hernia), interrumpiendo así la actividad ascendente al hemisferio cerebral a partir del SAR.

a. Las hemorragias secundarias se producen en el tegmento del tronco encefálico, a diferencia de la hemorragia primaria del tronco encefálico, que suele aparecer en la base del puente.

b. Las lesiones isquémicas y hemorrágicas secundarias provocan un coma permanente y signos del tegmento del tronco encefálico que afectan a los movimientos oculares y a las pupilas.

c. Los desplazamientos de tejido supratentorial pueden comprimir las arterias cerebrales posteriores contra la incisura del tentorio, lo que provoca el infarto de los lóbulos occipitales. Los pacientes pueden sobrevivir a este efecto compresivo con defectos del campo visual o ceguera debida a la lesión de los lóbulos occipitales.

Síndrome de cautiverio

1. La lesión está situada bilateralmente en la base del puente.

2. El paciente está despierto, no puede realizar movimientos oculares horizontales, hablar ni mover los brazos ni las piernas. Por tanto, el paciente presenta «deseferenciación», pero permanece consciente.

a. La única manera en que el paciente puede expresar que está consciente y comunicarse es mediante movimientos de los párpados y movimientos verticales de los ojos.

b. La afectación del mesencéfalo también puede provocar un síndrome de cautiverio acompañado de parálisis del nervio oculomotor común y ptosis bilateral. La única pista que indica que el paciente está consciente es algún resto de movimiento como, por ejemplo, el del músculo orbicular del ojo en respuesta a una orden.

c. Estos pacientes necesitan unos cuidados meticulosos y atención psicológica.

d. La supervivencia puede prolongarse y el restablecimiento de los pacientes es posible según el tipo y el alcance de la lesión.

Estado vegetativo

1. El coma tras un episodio agudo que lesiona los hemisferios de manera difusa casi nunca dura más de 2 a 4 semanas, y la mayoría de los pacientes evolucionan al estado vegetativo. Estos pacientes presentan estados de vigilia, pero no de consciencia; abren los ojos en respuesta a estímulos dolorosos o espontáneamente y pueden parpadear ante una amenaza. Los movimientos vestibuloculares y oculocefálicos están conservados. Puede que los ojos se muevan de un lado a otro de modo intermitente, en apariencia siguiendo objetos, o que se fijen momentáneamente en el médico o en un miembro de la familia, lo que lleva a la impresión errónea de reconocimiento. Las respiraciones pueden acelerarse en respuesta a la estimulación y es posible que se observen ciertos automatismos, como deglución, bruxismo, muecas, gruñidos y gemidos. No obstante, el paciente permanece totalmente distraído, no habla y no muestra ningún indicio de consciencia del entorno o de las necesidades

internas; la reactividad está limitada a las necesidades primitivas o internas y a los reflejos posturales primitivos de las extremidades. No hay control de los esfínteres. Puede haber despertares o estados de vigilia en ciclos de alternancia, como queda reflejado en la apertura parcial de los ojos, pero el paciente no recobra la consciencia ni la conducta intencionada de ningún tipo.

2. El estado mínimamente consciente es una categoría definida hace poco en la que el paciente conserva una función menor y con frecuencia intermitente, como el movimiento de una extremidad ante una orden, expresiones faciales o el seguimiento visual, a veces ante una orden, y otras veces de forma espontánea. Este estado es diferente del estado vegetativo y de otros estados de discapacidad grave.

Ausencia de respuesta psicógena

Los movimientos de los ojos son especialmente útiles para distinguir la ausencia de respuesta psicógena y la catatonía del coma y del estado vegetativo.

1. Si el paciente yace con los ojos cerrados, la elevación de los párpados se traduce en el cierre lento de los ojos en el coma verdadero, pero el cierre rápido o enérgico de los ojos pone de manifiesto reactividad.

2. No pueden producirse voluntariamente movimientos erráticos suaves de los ojos.

3. Las pruebas calóricas o de reflejos vestibuloculares provocan nistagmo en el coma psicógeno, pero no en el coma metabólico o estructural. Algunos pacientes esporádicos que fingen ausencia de respuesta pueden inhibir el nistagmo provocado por las pruebas calóricas mediante la fijación de la mirada concentrada. No obstante, no presentan desviación de los ojos sin fases rápidas del nistagmo, a diferencia del paciente comatoso. De modo similar, durante las maniobras oculocefálicas en el coma psicógeno, la fijación de la mirada potencia el RVO, de manera que los ojos se mueven en la órbita, lo que estabiliza la mirada en un punto. En los pacientes comatosos, el RVO puede estar hipoactivo o ausente en el coma metabólico profundo o en las lesiones estructurales del tegmento pontino.

4. Con frecuencia, los pacientes con ausencia de respuesta psicógena apartan la mirada del examinador y la dirigen al colchón.

Tratamiento

Abordaje del paciente

1. Al igual que con todos los enfermos graves, el abordaje del paciente comatoso debe basarse en un algoritmo rápido y priorizado que garantice la estabilización de las funciones vitales y la evaluación y el tratamiento rápidos de los trastornos que suponen una amenaza potencial para vida del paciente (tablas 1-2 y 1-3).

TABLA 1-2 **Estrategia de evaluación y tratamiento del coma agudo**

Estabilización

- Control de las vías respiratorias
- Oxigenación y ventilación
- Circulación adecuada (incluye evitar la hipotensión arterial en el accidente cerebrovascular)
- Estabilización de la columna cervical

Tratamientos inmediatos que se administran a todos los pacientes

- Tiamina, 100 mg i.v.
- Dextrosa al 50 %, 50 ml i.v. (puede retenerse si el análisis inmediato de la glucemia por punción en el dedo demuestra una glucemia adecuada)
- Naloxona, 0,4-2 mg i.v. (puede repetirse)
- Obtener sangre para hemograma completo, TP/TTP, análisis bioquímico, análisis toxicológico, hemocultivos, concentraciones de anticonvulsivos

Afecciones que constituyen una amenaza y en las que debe sopesarse un posible tratamiento precoz

- PIC elevada → TC craneal
- Meningitis, encefalitis o ambas → antibióticos, PL, hemocultivos
- Infarto de miocardio → ECG
- Encefalopatía hipertensiva → tratamiento precoz
- Estado epiléptico → EEG
- Accidente cerebrovascular → sopesar tratamiento trombolítico

ECG, electrocardiograma; EEG, electroencefalograma; i.v., intravenoso; PIC, presión intracraneal; PL, punción lumbar; TC, tomografía computarizada; TP, tiempo de protrombina; TTP, tiempo de tromboplastina parcial.
De Neurologic Clinics, Neurologic Emergencies, mayo 1998, con autorización.

2. La reanimación cardiopulmonar básica urgente es la máxima prioridad.

3. La estabilización cervical aguda es crucial siempre que exista alguna posibilidad de traumatismo cervical o inestabilidad vertebral causados por una enfermedad médica, como en la artritis reumatoide.

4. Las maniobras que exigen el movimiento del cuello deben modificarse para reducir al mínimo los movimientos o deben evitarse (estimulación de los reflejos oculocefálicos) hasta que las radiografías adecuadas hayan disipado cualquier preocupación por una posible inestabilidad cervical.

TRAUMATISMO CEREBRAL

Introducción

1. En los países occidentales, los traumatismos son la principal causa de muerte y discapacidad en los niños y adultos de 1 a 44 años.

2. Los traumatismos craneales representan buena parte de la morbimortalidad por traumatismo y son la causa de más de la mitad de las muertes relacionadas con traumatismos.

3. La incidencia máxima de traumatismo cerebral corresponde al grupo de edad de 15 a 24 años; los varones lo sufren con mayor frecuencia que las mujeres.

TABLA 1-3 **Principales causas de coma**

1. Enfermedad focal
   - a. Traumatismo (contusión, HIC)
   - b. HIC atraumática
   - c. Accidente cerebrovascular isquémico
   - d. Infección (absceso, empiema subdural, encefalitis focal)
   - e. Tumor
   - f. Desmielinización (EM, EMDA)
2. Enfermedad no focal
   - a. Traumatismo (PIC elevada, lesión axónica difusa)
   - b. Síndromes vasculares
     - 1) Hemorragia subaracnoidea
     - 2) Aneurisma en la fosa posterior con efecto de masa
     - 3) Encefalopatía hipóxico-isquémica
     - 4) Accidente cerebrovascular (accidentes cerebrovasculares con presentaciones no focales, infarto en la fosa posterior con efecto de masa, hidrocefalia)
     - 5) Encefalopatía hipertensiva
   - c. Infección (meningitis, encefalitis difusa)
   - d. Relacionada con tumor
     - 1) Tumor (invasión del tronco encefálico, tumor en la fosa posterior, PIC elevada e hidrocefalia), síndromes paraneoplásicos (encefalitis del tronco encefálico, vasculitis)
   - e. Tóxica y metabólica
     - 1) Tóxica
     - 2) Metabólica
     - 3) Síntomas de abstinencia
     - 4) Carencias nutricionales
     - 5) Regulación alterada de la temperatura
   - f. Crisis epilépticas (estupor poscrítico, estado epiléptico no convulsivo)
   - g. Otras
     - 1) Migrañas basilares
     - 2) Amnesia global transitoria
     - 3) PTT y otros síndromes de enfermedad médica
     - 4) Privación del sueño
     - 5) Exógenas (esto es, psicosis en la UCI)
     - 6) Psiquiátricas (conversión, depresión, manía, catatonía)

EM, esclerosis múltiple, EMDA, encefalomielitis diseminada aguda; HIC, hemorragia intracraneal; PIC, presión intracraneal; PTT, púrpura trombocitopénica trombótica; UCI, unidad de cuidados intensivos.
De Neurologic Clinics, Neurologic Emergencies, mayo 1998, con autorización.

4. Se producen unos 1,5 millones de lesiones cerebrales nuevas al año en Estados

Unidos, y cada año mueren unas 52 000 personas a causa de traumatismos cerebrales[1].

5. Los índices de hospitalización relacionados con el traumatismo cerebral han disminuido casi un 50 % desde 1980, un fenómeno que puede atribuirse, en parte, a una mejora en la prevención de las lesiones, a los sistemas de primeros auxilios prehospitalarios de alta calidad, a los sistemas de traslado en helicóptero y a los cuidados agudos integrales en las unidades de cuidados intensivos (UCI).

6. Aproximadamente 200 000 pacientes sufren traumatismos cerebrales graves (esto es, acuden al hospital en coma); de 80 000 a 90 000 sobreviven con mayor o menor grado de discapacidad.

- **a.** En 1993, la mortalidad notificada por el Traumatic Coma Data Bank (TCDB) fue de un 33 %.
- **b.** Mientras que algunos proponen que el tratamiento actual de los pacientes con traumatismo cerebral grave debería reducir la mortalidad hasta aproximadamente el 20 %, y reducir por tanto el número de muertes anuales a 50 000, otros siguen comunicando unos índices de mortalidad de hasta el 37 %, el 51 % o el 60 %.

7. El coste directo estimado es de 4 000 millones de dólares al año.

Fisiopatología

1. El traumatismo cerebral es una patología heterogénea.

2. El traumatismo cerebral tiene componentes primarios y secundarios.

- **a.** Las lesiones primarias son consecuencia de factores mecánicos, como las fuerzas de aceleración, desaceleración, rotatorias, penetrantes y contundentes, que se ejercen en el momento del impacto. La lesión de los vasos sanguíneos se pone de manifiesto por la aparición de pequeñas hemorragias hísticas, hematomas cerebrales, subdurales o epidurales (HED) que, a su vez, pueden traducirse en una lesión secundaria. Las fuerzas de traslación coronales tienen una mayor tendencia a generar lesiones axónicas generalizadas. Los pacientes con lesión axónica difusa (LAD) tienen menores probabilidades de experimentar un aumento de la presión intracraneal e intervalos de lucidez. La topografía de la proteína precursora del amiloide pone de manifiesto que los axones situados en el cuerpo calloso y los fórnices son los más vulnerables a las lesiones.
- **b.** Las lesiones secundarias son consecuencia de reacciones y cascadas bioquímicas que pueden aparecer desde el momento del episodio inicial hasta minutos, horas e incluso días después de la lesión primaria, especialmente debido a alteraciones fisiológicas circulatorias y pulmonares. Por ejemplo, la aparición de hipotensión arterial, con o sin hipoxia, duplica la mortalidad y aumenta la morbilidad del traumatismo craneal grave. La hipotensión arterial que aparece durante la fase inicial de la reanimación está asociada a una mayor mortalidad, aunque los episodios sean relativamente breves. Aproximadamente el 6 % de los pacientes

con traumatismo cerebral grave como motivo principal de consulta también presenta una lesión de la columna cervical. Alrededor del 24 % de los pacientes con lesión de la columna cervical como motivo principal de consulta también presenta un traumatismo cerebral.

Desgarro del cuero cabelludo

1. Estas lesiones suelen sangrar profusamente debido al abundante riego sanguíneo y a la escasa capacidad de vasoconstricción de la vasculatura del cuero cabelludo.
2. Deben examinarse, palparse, irrigarse, desbridarse y suturarse.

Fracturas del cráneo

1. Las fracturas lineales suelen ser benignas a menos que ocurran en la zona (o afecten a la zona) de la arteria meníngea media o el seno de la duramadre, lo que puede traducirse en una hemorragia epidural o subdural, respectivamente.
2. Las fracturas con hundimiento pueden provocar desgarros de la duramadre y lesión del tejido cerebral subyacente.
3. Las fracturas conminutas son fracturas lineales multifragmentarias con hundimiento en la zona del impacto.

Fracturas de la base del cráneo

1. Las fracturas lineales se extienden hasta la fosa craneal anterior, media o posterior en la base del cráneo.
2. Con frecuencia, son difíciles de visualizar en las radiografías simples de cráneo o en las tomografías computarizadas (TC) axiales. Frecuentemente, el diagnóstico se basa en los signos y síntomas clínicos.
3. Existe riesgo de meningitis si hay penetración de la duramadre; no obstante, no está indicada la profilaxis con antibióticos.
4. Generalmente, las fracturas de la fosa anterior afectan al hueso frontal y a los senos etmoidal y frontal.
   a. Se caracterizan por equimosis periorbitaria bilateral («ojos de mapache»).
   b. Es frecuente la anosmia como consecuencia de la lesión del aparato olfatorio.
   c. En el 25 % de los pacientes se constata rinorrea, que normalmente dura de 2 a 3 días y con frecuencia remite de forma espontánea con medidas conservadoras (p. ej., elevar el cabecero de la cama, advertir al paciente de que no debe sonarse y colocar un tubo de drenaje lumbar).
5. Las fracturas de la fosa media se caracterizan por equimosis retroauricular encima de la apófisis mastoides que puede no aparecer hasta transcurridas 24 h (signo de

Battle), además de otorrea.

   a. La otorrea indica la rotura de la membrana timpánica, lo que permite la libre circulación de líquido cefalorraquídeo (LCR) por el oído; con frecuencia, este problema remite espontáneamente con medidas conservadoras (p. ej., elevando el cabecero de la cama).

   b. Puede estar asociada a parálisis de los nervios abducens, facial y vestibulococlear.

6. Evitar la intubación nasogástrica del paciente en caso de posible fractura de la base del cráneo.

   a. Probablemente esta advertencia deba aplicarse a todos los pacientes comatosos con traumatismo cerebral hasta que se haya tratado la fractura de la base del cráneo.

   b. En lugar de intubación nasogástrica, utilizar una sonda bucogástrica.

Conmoción cerebral

1. Los pacientes pueden sufrir o no pérdidas de consciencia; estar «aturdidos», confundidos u «oír un timbre» equivale a conmoción cerebral.

2. Las amnesias retrógradas y anterógradas son frecuentes.

3. Existen directrices para realizar una TC tras una conmoción cerebral. Los vómitos, la edad avanzada, la existencia de una fractura al realizar la exploración y un mecanismo peligroso de lesión pronostican el descubrimiento de una lesión cerebral si se realiza una TC.

4. Frecuentemente, los pacientes refieren cefalea, mareo, irritabilidad, amnesia a corto plazo, cansancio y una capacidad de concentración reducida. Estos traumatismos craneales «leves» pueden comportar secuelas que alteren considerablemente las actividades cotidianas (síndrome conmocional).

Contusión cerebral

1. Una contusión es la equimosis de tejido cerebral y, aunque no ocupa mucho espacio al principio, puede edematizarse a las 24 h a 48 h del día en que tuvo lugar la lesión y provocar hipertensión intracraneal significativa. Lo más frecuente es que afecte a los extremos de los lóbulos frontal y temporal.

2. Las contusiones pueden ser consecuencia de lesiones cerebrales por golpe directo o contragolpe.

3. Es importante solicitar pruebas de coagulación (p. ej., tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial) y la cifra de plaquetas, y corregir las alteraciones clínicamente importantes mediante transfusiones de plaquetas y plasma fresco congelado.

Hematoma subdural

1. Clasificación:
   a. «Agudo» se emplea para los hematomas de menos de 3 días de antigüedad.
   b. «Subagudo», para los de 3 días a 3 semanas de antigüedad.
   c. «Crónico», para los de más de 3 semanas de antigüedad.

2. El hematoma subdural agudo (HSDA) es el hematoma intracraneal traumático más frecuente (35-40 % de los pacientes con traumatismo cerebral grave) y el que está asociado a la mortalidad más alta. Existen indicios de que una evacuación rápida mejora el resultado.

3. Normalmente, los HSDA tienen su origen en una hemorragia venosa provocada por el desgarro de las venas emisarias del espacio subdural entre la duramadre y la aracnoides.

4. Las opciones de tratamiento quirúrgico comprenden la craneotomía completa, limitada o a través de agujeros de trepanación para evacuar el coágulo.

Hematoma epidural

1. Lo más frecuente es que el hematoma epidural (HED) esté causado por una hemorragia arterial en el espacio epidural, entre el cráneo y la duramadre.

2. El HED está asociado a fracturas del hueso temporal que provocan un desgarro de la arteria meníngea media. La sangre arterial se acumula rápidamente y los pacientes pueden sufrir un deterioro muy rápido (hablan y luego mueren, lo que en inglés se conoce como «*talk and die*»).

3. El HED agudo comporta una mortalidad del 5 % al 10 %, pero es necesaria una intervención quirúrgica urgente.

4. Los indicadores de la evolución comprenden la puntuación en la Escala de coma de Glasgow, la edad, la presencia de alteraciones pupilares, las lesiones intracraneales asociadas, la presencia de hemorragia subaracnoidea traumática, el tiempo transcurrido entre el deterioro y la intervención quirúrgica, y la presión intracraneal (PIC).

5. Se observa HED agudo en el 1 % al 10 % de los pacientes con traumatismo cerebral.
   a. El 9 % de los pacientes que están comatosos después de la lesión presentan un HED que exige realizar una craneotomía.
   b. El HED alcanza su incidencia máxima en la segunda década de vida y es infrecuente después de los 50 años.
   c. La media de edad para el HED en los niños es de 6 a 10 años y el HED es menos frecuente en niños muy pequeños y en recién nacidos.
   d. Al igual que sucede con los traumatismos cerebrales en general, el 53 % (intervalo, 30-73 %) de los HED están relacionados con accidentes de tráfico;

las caídas representan el 30 % (intervalo, 7-52 %) y las agresiones, el 8 % (intervalo, 1-19 %).

e. El HED agudo es consecuencia de una lesión de la arteria meníngea media (36 %) o de una estructura venosa (32 %) como la vena meníngea media, las venas diploicas o uno de los senos venosos, y esto explica por qué las localizaciones más habituales son los lóbulos temporoparietal y temporal.

6. La presentación clínica del HED consiste en déficits focales, hemiparesia y descerebración. Del 22 % al 56 % de los pacientes están comatosos en el momento del ingreso.

a. En el 47 % de los casos se observa el clásico intervalo de lucidez en que el paciente habla y luego muere; es decir, el paciente está inconsciente, se despierta y luego su estado se deteriora.

1) Del 12 % al 42 % de los pacientes permanece consciente; del 18 % al 44 %, con alteraciones pupilares.

2) Del 3 % al 24 % de los pacientes está neurológicamente intacto.

3) El 8 % de los pacientes presenta crisis epilépticas.

7. Tratamiento.

a. Una directriz razonable es que el HED debe someterse a una evacuación urgente si la puntuación en la Escala de coma de Glasgow es inferior a 9 o si hay anisocoria o más de 30 ml de HED; puede plantearse la evacuación de un HED que:

1) Tenga un volumen inferior a 30 ml, un grosor inferior a 15 mm y un desplazamiento de la línea media inferior a 5 mm, siempre que la puntuación en la Escala de coma de Glasgow sea superior a 8.

2) Estos pacientes deben someterse a TC seriadas y a observación estrecha.

Hematoma cerebral traumático

1. Las hemorragias parenquimatosas (HP) son infrecuentes en los traumatismos craneoen-cefálicos cerrados.

2. Las contusiones cerebrales que aumentan de tamaño pueden unirse y formar coágulos parenquimatosos manifiestos que exigen realizar una intervención quirúrgica.

3. Es más frecuente observar HP con las lesiones penetrantes (es decir, las heridas de bala y de arma blanca).

4. El tamaño de la lesión y el estado del paciente determinan el tratamiento.

5. Al igual que sucede con la conmoción cerebral, hay que comprobar los factores de coagulación.

Lesión axónica difusa

1. La desaceleración y rotación del cerebro puede traducirse en un cizallamiento mecánico generalizado de los axones.
2. La mortalidad tras una lesión axónica difusa (LAD) alcanza el 50 %.
3. La LAD es la causa más frecuente de estado vegetativo postraumático.
4. Los datos obtenidos en la TC inicial son normales en el 50 % al 85 % de los pacientes.
5. La resonancia magnética (RM) es más sensible que la TC para detectar el signo característico de pequeñas hemorragias puntiformes que se supone que están causadas por el cizallamiento de las pequeñas arterias perforantes.
6. Muchos creen que las lesiones del cuerpo calloso son una condición imprescindible de las LAD.

Edema cerebral

1. El edema cerebral debido a cualquiera de las lesiones descritas antes, en especial las contusiones, provoca un aumento del contenido de líquido y tumefacción cerebral.
2. Los corticoesteroides no se han mostrado eficaces para tratar el edema postraumático (v. a continuación).

Síndromes de herniación

1. Una hernia es el desplazamiento de tejido cerebral a una zona inusual y es consecuencia de diferencias en la PIC.
2. Los signos y síntomas asociados dependen de la localización de la hernia y de la anatomía de las estructuras comprimidas.
3. Los síndromes más frecuentes son la hernia de la circunvolución del cíngulo (subfalcial), la hernia de la circunvolución parahipocámpica o *uncus* (transtentorial) y la hernia amigdalina.
   a. Hernia de la circunvolución del cíngulo (o «subfalcial»).
   1) Es característica de las lesiones unilaterales que ocupan espacio en el lóbulo frontal y que empujan la circunvolución del cíngulo por debajo de la hoz del cerebro.
   2) Puede producirse una compresión de la arteria cerebral anterior, que se traduce en isquemia/infarto.
   3) No existe ningún signo o síntoma clínico específico de la hernia de la circunvolución del cíngulo; la afectación de los miembros inferiores no es infrecuente.
   b. Hernia de la circunvolución parahipocámpica o *uncus* («transtentorial»).
   1) La mayoría de las ocasiones se observa con lesiones tumorales que se extienden en la fosa craneal media y hacen que la circunvolución parahipocámpica del lóbulo temporal se hernie entre el tronco encefálico y el borde de la tienda.

2) Los signos y síntomas comprenden:

a) Reducción del nivel de consciencia debido a la compresión de la formación reticular en la porción rostral del tronco encefálico.

b) Midriasis ipsolateral dilatada debido a la compresión del nervio oculomotor.

c) Hemiplejía contralateral debido a la compresión del pedúnculo cerebral opuesto.

c. Hernia amigdalina (hernia cerebelosa).

1) Se origina por la extensión de las lesiones de la fosa posterior (o lesiones supratentoriales que invaden la fosa posterior), que hace que las amígdalas del cerebelo se hernien a través del agujero magno hasta la porción superior del conducto raquídeo, lo que comprime el bulbo.

2) Los signos y síntomas comprenden:

a) Rigidez involuntaria contra la flexión del cuello.

b) Hipertensión arterial sistémica.

c) Deterioro o parada cardiorrespiratorios.

TRATAMIENTO DEL TRAUMATISMO CRANEAL GRAVE

Tratamiento prehospitalario

1. La evaluación y el tratamiento de los traumatismos debe iniciarse en el momento en que el personal del servicio de urgencias prehospitalarias llega al lugar de los hechos, y mantenerse durante el traslado y hasta la finalización del tratamiento en el servicio de urgencias.

2. Las prioridades de la evaluación y el tratamiento del paciente con traumatismo craneal pueden resumirse como la reanimación cardiopulmonar básica: vía respiratoria, respiración y circulación.

a. Vía respiratoria/respiración.

1) La máxima prioridad es asegurar y mantener una vía respiratoria para garantizar una oxigenación y ventilación suficientes.

2) Con frecuencia, la permeabilidad de las vías respiratorias está en peligro debido a la presencia de objetos extraños, la obstrucción causada por la lengua y el tejido blando faríngeo/laríngeo, la acumulación de sangre, secreciones o vómitos, y el hundimiento de las vías respiratorias debido a un traumatismo directo.

3) La ventilación puede estar en peligro debido a contusiones pulmonares, fracturas de las costillas (tórax inestable), rotura diafragmática, hemotórax o neumotórax, una lesión del tronco encefálico que afecte a los centros respiratorios o una lesión medular cervical que afecte a la función del nervio frénico.

4) Si las vías respiratorias no están obstruidas, debe administrarse oxígeno suplementario mediante una mascarilla. De lo contrario, hay que asegurar una vía respiratoria mediante intubación endotraqueal.

5) La traqueotomía o la cricotiroidotomía directas ofrecen una alternativa en los casos de traumatismo facial importante o de obstrucción de las vías respiratorias altas.

6) Si fuera necesario, la respiración puede sostenerse mediante ventilación manual con mascarilla o con tubo traqueal.

7) No debe aplicarse hiperventilación profiláctica. Los indicios actuales, incluido un ensayo clínico aleatorizado, sugieren que la hiperventilación profiláctica intensa puede empeorar la hipoxia hística y provocar una lesión cerebral secundaria.

b. Circulación.

1) Al mismo tiempo que se asegura la vía respiratoria y se proporciona ventilación, hay que mantener la irrigación sanguínea al cerebro y a otros órganos.

2) La mayoría de las ocasiones, la insuficiencia hemodinámica está asociada a hemorragia, aunque también son frecuentes la disfunción cardíaca y las causas neurógenas.

3) La hemorragia externa debe controlarse mediante presión directa sobre la herida.

4) La hemorragia interna sólo puede tratarse en el hospital.

5) La norma actual es que el shock hipovolémico debe tratarse con reposición agresiva de la volemia por vía intravenosa. En ensayos clínicos se ha observado que la solución salina es mejor que la albúmina.

6) Las directrices relativas a la reanimación cardiopulmonar avanzada en caso de traumatismo establecen que el volumen calculado de pérdida de sangre debe reponerse con cristaloides a razón de 3 a 1.

7) Los hemoderivados, como la sangre y el concentrado de eritrocitos, son ideales para la reposición de la volemia, aunque los requisitos de conservación y manipulación imposibilitan su uso sobre el terreno.

a) Actualmente, las soluciones isotónicas intravenosas de cristaloides son la única opción disponible para el personal sanitario que trabaja sobre el terreno.

b) La reposición de la volemia con grandes volúmenes de cristaloides se utiliza para restablecer las variables hemodinámicas hasta que se disponga de sangre 0 negativa o compatible.

c) Generalmente, la sangre se considera el líquido ideal para la reposición de la volemia, pero no suele estar disponible en el contexto prehospitalario. Además, plantea preocupaciones importantes en lo referente a la compatibilidad, la transmisión de enfermedades y los requisitos de conservación asociados a la sangre de banco.

Tratamiento quirúrgico

1. Existen múltiples cuestiones sin resolver respecto al tratamiento quirúrgico. Por ejemplo, ¿han de evacuarse las contusiones hemorrágicas? ¿Han de evacuarse los hematomas parenquimatosos del lóbulo dominante? ¿Cuál es la función de la craneotomía descompresora en el tratamiento o la evitación de la hipertensión intracraneal?

2. En 1995, la Brain Trauma Foundation, la American Association of Neurological Surgeons (AANS) y la Joint Section on Neurotrauma and Critical Care of the AANS y el Congress of Neurological Surgeons publicaron por primera vez un libro basado en la evidencia para mejorar la atención de los traumatismos cerebrales cerrados. La tabla 1-4 resume las directrices, que se actualizaron en 2007. Hay disponibles varias monografías similares para los traumatismos craneales cerrados y la atención prehospitalaria, y próximamente se publicará una sobre el tratamiento quirúrgico de los traumatismos cerebrales.

TABLA 1-4 **Directrices para el tratamiento del traumatismo cerebral**

Niveles de recomendación
Los niveles I, II y III proceden de la evidencia de clase I, II y III, respectivamente. Las recomendaciones de nivel I se basan en la evidencia más contundente de eficacia, y representan principios de atención al paciente que reflejan un alto grado de certeza clínica. Las recomendaciones de nivel II reflejan un grado moderado de certeza clínica. Para las recomendaciones de nivel III, el grado de certeza clínica no está comprobado.

Tensión arterial y oxigenación

Nivel I	No existen datos suficientes para avalar una recomendación de nivel I.
Nivel II	Hay que monitorizar la tensión arterial y evitar la hipotensión (TAS ≤ 90 mm Hg).
Nivel III	Hay que monitorizar la oxigenación y evitar la hipoxia (PaO_2 < 60 mm Hg o saturación de O_2 < 90 %).

Tratamiento hiperosmolar

Nivel I	No existen datos suficientes para avalar una recomendación de nivel I.
Nivel II	El manitol es eficaz para controlar la PIC elevada en dosis de 0,25 g/kg a 1 g/kg de peso corporal. Hay que evitar la hipotensión arterial (TAS < 90 mm Hg).
Nivel III	Limitar el uso del manitol antes de la monitorización de la PIC a pacientes con signos de hernia transtentorial o deterioro neurológico progresivo no atribuibles a causas extracraneales.

Hipotermia profiláctica

Nivel I	No existen datos suficientes para avalar una recomendación de nivel I.
Nivel II	No existen datos suficientes para avalar una recomendación de nivel II.
Nivel III	Los datos acumulados indican que la hipotermia no está asociada de manera significativa a una reducción de la mortalidad en comparación con los controles normotérmicos. No obstante, los resultados preliminares sugieren que se observa una mayor reducción del riesgo de mortalidad cuando los objetivos de temperatura se mantienen durante más de 48 h. La hipotermia profiláctica está asociada a unas puntuaciones significativamente más altas en la Escala de coma de Glasgow en comparación con las puntuaciones de los controles normotérmicos.

Profilaxis de infecciones

Nivel I	No existen datos suficientes para avalar una recomendación de nivel I.
Nivel II	Hay que administrar antibióticos para la intubación durante la intervención a fin de reducir la incidencia de neumonía. No obstante, esto no varía la duración de la estancia ni la mortalidad. Hay que practicar una traqueotomía temprana para reducir los días de ventilación mecánica. No obstante, esto no altera la mortalidad ni el índice de neumonía nosocomial.
Nivel III	No se recomienda el intercambio del catéter ventricular ni el uso de profilaxis con antibióticos para colocar del catéter ventricular de manera sistemática con el fin de reducir las infecciones.

Profilaxis de la trombosis venosa profunda

Nivel I	No existen datos suficientes para avalar una recomendación de nivel I.
Nivel II	No existen datos suficientes para avalar una recomendación de nivel II.

Nivel III	Se recomiendan medias de compresión graduada o medias de CNI, a menos que las lesiones de las extremidades inferiores impidan su uso. Deben mantenerse hasta que los pacientes puedan caminar. La HBPM o heparina no fraccionada en bajas dosis debe utilizarse en asociación con profilaxis mecánica. No obstante, existe un mayor riesgo de expansión de la hemorragia intracraneal. No existen datos suficientes para avalar recomendaciones sobre el fármaco, la dosis o el momento preferidos para la profilaxis farmacológica de la TVP.
Indicaciones de la monitorización de la presión intracraneal	
Nivel I	No existen datos suficientes para avalar una recomendación de nivel I.
Nivel II	Hay que monitorizar la PIC en todos los pacientes con posibilidades de salvarse que presentan traumatismo cerebral grave (puntuación de 3-8 en la Escala de coma de Glasgow tras la reanimación) y una TC anómala. Una TC craneal anómala revela hematomas, contusiones, tumefacción, hernia o compresión de las cisternas basales.
Nivel III	La monitorización de la PIC está indicada en los pacientes con traumatismo cerebral grave con una TC normal si se observan 2 o más de los siguientes factores en el momento del ingreso: edad > 40 años, postura motora unilateral o bilateral, o TAS < 90 mm Hg.
Umbrales de presión intracraneal	
Nivel I	No existen datos suficientes para avalar una recomendación de nivel I.
Nivel II	Hay que iniciar el tratamiento con unos umbrales de PIC por encima de 20 mm Hg.
Nivel III	Hay que combinar las cifras de PIC, los signos y los datos obtenidos en la TC cerebral para decidir si es necesario administrar tratamiento.
Umbrales de perfusión cerebral	
Nivel I	No existen datos suficientes para avalar una recomendación de nivel I.
Nivel II	Hay que evitar intentar mantener agresivamente la PPC por encima de 70 mm Hg con líquidos y vasotensores debido a los riesgos de SDRA.
Nivel III	Hay que evitar una PPC ≤ 50 mm Hg. El objetivo de PPC oscila entre 50 y 70 mm Hg. Los pacientes con una autorregulación intacta de la presión toleran unas cifras de PPC más altas. La monitorización complementaria de variables cerebrales como el flujo sanguíneo, la oxigenación o el metabolismo facilita el mantenimiento de la PPC.
Umbrales y monitorización del oxígeno cerebral	
Nivel I	No existen datos suficientes para avalar una recomendación de nivel I.
Nivel II	No existen datos suficientes para avalar una recomendación de nivel II.
Nivel III	Los umbrales de tratamiento son una saturación venosa yugular < 50 % o una presión de oxígeno del tejido cerebral < 15 mm Hg. La monitorización de la saturación venosa yugular o del oxígeno del tejido cerebral determinan la oxigenación cerebral.
Anestésicos, analgésicos y sedantes	
Nivel I	No existen datos suficientes para avalar una recomendación de nivel I.
Nivel II	No se recomienda la administración profiláctica de barbitúricos para provocar un ECG con patrones de salva-supresión. Se recomienda la administración de barbitúricos en altas dosis para controlar la PIC elevada resistente al tratamiento quirúrgico y farmacológico máximo de referencia. Es imprescindible que el paciente esté hemodinámicamente estable antes y durante la administración del tratamiento con barbitúricos. Se recomienda propofol para el control de la PIC, pero no para la mejora de la mortalidad ni el resultado a los 6 meses. El propofol en altas dosis puede dar lugar a una morbilidad considerable.
Nivel III	

Nutrición	
Nivel I	No existen datos suficientes para avalar una recomendación de nivel I.
Nivel II	Hay que alimentar a los pacientes para conseguir la reposición calórica completa a los 7 días de producirse la lesión.
Nivel III	
Profilaxis anticonvulsiva	
Nivel I	No existen datos suficientes para avalar una recomendación de nivel I.
Nivel II	No se recomienda el uso profiláctico de fenitoína ni de valproato para evitar las CPT tardías. Los anticonvulsivos están indicados para reducir la incidencia de CPT tempranas (en los 7 días siguientes a la aparición de la lesión). No obstante, las CPT tempranas no están asociadas a peores resultados.
Nivel III	
Hiperventilación	
Nivel I	No existen datos suficientes para avalar una recomendación de nivel I.
Nivel II	No se recomienda la hiperventilación profiláctica ($PaCO_2$ igual o inferior a 25 mmHg).
Nivel III	Se recomienda la hiperventilación como medida para tratar de ganar tiempo a fin de reducir la PIC elevada. Hay que evitar la hiperventilación durante las primeras 24 h de la lesión, un período en el que, con frecuencia, el FSC está gravemente reducido. Si se utiliza hiperventilación, se recomienda determinar la saturación venosa yugular (SjO_2) o la presión de oxígeno del tejido cerebral ($PbrO_2$) para monitorizar el aporte de oxígeno.
Corticoesteroides	
Nivel I	No se recomienda el uso de corticoesteroides para mejorar el resultado ni reducir la PIC. En pacientes con traumatismo cerebral moderado o grave, la metilprednisolona en altas dosis está asociada a una mayor mortalidad y está contraindicada.
Nivel II	
Nivel III	

CNI, compresión neumática intermitente; CPT, crisis postraumáticas; FSC, flujo sanguíneo cerebral; HBPM, heparina de bajo peso molecular; PIC, presión intracraneal; PPC, presión de perfusión cerebral; SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda; TAS, tensión arterial sistólica; TC, tomografía computarizada; TVP, trombosis venosa profunda;
Adaptada del *Journal of Neurotrauma*. Mayo 2007;24(Suppl. 1):S-7-S-95. De la Brain Trauma Foundation, la American Association of Neurological Surgeons (AANS) y la Joint Section on Neurotrauma and Critical Care de la AANS y el Congress of Neurological Surgeons.

LESIÓN MEDULAR AGUDA

Introducción

1. En Estados Unidos y Canadá, unas 14 000 personas sufren lesiones de la médula espinal cada año; su prevalencia es de aproximadamente 200 000 pacientes[2].
2. Cada año mueren 10 000 personas por complicaciones asociadas a lesiones medulares.
3. La mayoría de los afectados son varones de 15 a 30 años.
4. El 25 % de las lesiones medulares ocurren en niños.

Fisiopatología

1. Las causas de lesión medular son múltiples y varían según la localización geográfica en cada país. En los países industrializados, los accidentes de automóvil son la causa más frecuente.
2. Aproximadamente el 15 % de las personas que sufren un traumatismo de la columna vertebral padecerán una lesión neurológica.
- **a.** La columna cervical es la zona de mayor riesgo, y un 50 % de las fracturas o las roturas ligamentosas de la columna cervical se traducen en lesión neurológica.
- **b.** Los mecanismos más frecuentes de lesión medular son la hiperflexión, la hiperextensión, la sobrecarga axial y las lesiones penetrantes.
- **c.** Las lesiones de la médula espinal pueden ser completas o incompletas.
  - **1)** Las lesiones completas comportan la pérdida de toda la función motora, sensitiva y refleja por debajo del nivel de la lesión.
  - **2)** Las lesiones incompletas permiten la conservación de cierto grado de función neurológica por debajo del nivel de la lesión.
    - **a)** Lesión medular central (síndrome de Schneider).
      - La mayoría de las veces es consecuencia de la hiperextensión.
      - Se observa una mayor disfunción motora en las extremidades superiores que en las inferiores.
      - Alto riesgo con estenosis preexistente adquirida del conducto vertebral por espondiloartrosis.
      - La porción central de la médula espinal es la zona divisoria y es más vulnerable a la isquemia.
    - **b)** Síndrome medular anterior.
      - El síndrome medular anterior se ha descrito tradicionalmente con la hernia de disco traumática.
      - Teóricamente, el disco daña las zonas anterior y lateral de la médula espinal y deja las columnas posteriores intactas.

c) Síndrome de Brown-Séquard.

- Hemiplejía con pérdida contralateral de la sensibilidad dolorosa y térmica.
- Habitualmente, se debe a heridas penetrantes o fracturas unilaterales graves que provocan la hemisección de la médula espinal. Para las lesiones que se traducen en tetraplejía, el índice de supervivencia a los 5 años es del 85 %.

Tratamiento de las lesiones medulares agudas

Atención en el lugar del accidente

1. El tratamiento sobre el terreno empieza con la reanimación cardiopulmonar básica, que va seguida de una breve exploración neurológica.

2. Se ha propuesto que todos los pacientes que han sufrido un traumatismo con lesión vertebral cervical o con un mecanismo de lesión que puede provocar una lesión medular cervical, incluido el traumatismo craneal, deben ser inmovilizados en el lugar del accidente y durante el traslado mediante una combinación de collarín rígido y bloques de apoyo sobre una tabla rígida con correas, para limitar la movilidad de la columna cervical. La antigua práctica de intentar inmovilizar la columna cervical únicamente mediante sacos de arena y cinta ya no se recomienda.

Tratamiento en el hospital

1. En primer lugar, repetir lo que se hizo sobre el terreno: reevaluar la permeabilidad de las vías respiratorias, la respiración y la circulación, y proporcionar apoyo respiratorio mediante oxígeno suplementario con intubación o con una cánula nasal.

a. El mantenimiento de la tensión arterial puede comprender líquidos y vasotensores.

b. Introducción de una sonda nasogástrica si no hay fractura de la base del cráneo.

c. Sonda de Foley.

d. Se utilizan mantas calefactoras si hay hipotermia.

e. A veces se utilizan pantalones neumáticos antishock para combatir la hipotensión arterial resistente al tratamiento debida al shock medular.

f. La norma internacional de la American Spinal Injury Association (ASIA) para la clasificación neurológica y funcional de las lesiones medulares es un instrumento de exploración neurológica recomendado para los médicos que deben evaluar y prestar atención de los pacientes con lesiones medulares agudas, que se resume así:

2. Pacientes asintomáticos: la evaluación radiológica de la columna cervical no se recomienda en los pacientes traumatizados que están despiertos, conscientes y que no están intoxicados, que no padecen dolor ni dolorimiento cervical y que no tienen

lesiones asociadas importantes que afecten a su evaluación general.

3. Pacientes sintomáticos: se recomienda obtener radiografías seriadas de la columna cervical en tres proyecciones (anteroposterior [AP], lateral y odontoidea) para realizar la evaluación radiológica de la columna cervical en los pacientes que están sintomáticos tras un traumatismo. Esto debe complementarse con una TC para definir todavía más las zonas sospechosas o que no se visualizan bien en las radiografías cervicales simples.

a. Se recomienda suspender la inmovilización de la columna cervical en los pacientes despiertos con dolor o dolorimiento cervical y radiografías normales de la columna cervical (incluidas TC complementarias según sea necesario) en los dos casos siguientes:

1) Radiografías en flexión/extensión dinámicas normales y adecuadas.

2) Estudio con RM normal obtenido en las 48 h siguientes a la lesión.

b. Puede suspenderse la inmovilización de la columna cervical de los pacientes obnubilados cuyas radiografías de la columna cervical sean normales (incluidas TC complementarias según sea necesario):

1) Tras un estudio en flexión/extensión dinámico realizado con guía radioscópica.

2) Tras un estudio con RM normal obtenido en las 48 h siguientes a la lesión.

3) A criterio del médico responsable del paciente.

4. Reducción cerrada inicial de las fracturas-luxaciones de la columna cervical.

a. Se recomienda la reducción cerrada temprana de las fracturas-luxaciones de la columna cervical mediante tracción craneocervical para restablecer la alineación anatómica de la columna cervical en los pacientes despiertos.

b. No se recomienda la reducción cerrada en los pacientes que tienen una lesión rostral adicional.

c. Los pacientes con fractura-luxación de la columna cervical en los que no puede realizarse una exploración durante el intento de reducción cerrada, o antes de la reducción abierta posterior, deben someterse a una RM antes de intentar la reducción. La presencia de una hernia discal importante en este contexto es una indicación relativa de descompresión ventral antes de la reducción.

d. Se recomienda realizar una RM a los pacientes en los que los intentos de reducción cerrada no dan buenos resultados.

e. La RM realizada antes de la reducción en los pacientes con fractura-luxación de la columna cervical revelará una rotura o hernia de los discos intervertebrales en el 33 % al 50 % de los pacientes con subluxación de las carillas articulares. Estos hallazgos no parecen influir de manera significativa en el resultado tras la reducción cerrada en el paciente despierto y, por tanto, la utilidad de la RM antes de la reducción en estas circunstancias es dudosa.

5. Tratamiento de las lesiones medulares agudas en la UCI o en otro entorno vigilado.

a. Se recomienda el tratamiento de los pacientes con lesión medular aguda

(especialmente de los pacientes con lesiones cervicales graves) en una UCI o en un entorno vigilado similar.

b. Se recomienda el uso dispositivos de vigilancia cardíaca, hemodinámica y respiratoria para detectar disfunción cardiovascular e insuficiencia respiratoria en los pacientes que han padecido una lesión medular cervical aguda.

6. Control de la tensión arterial tras una lesión medular aguda.

a. Hay que evitar la hipotensión arterial (tensión arterial sistólica 90 mm Hg) si es posible o corregirla lo antes posible.

b. Se recomienda mantener la tensión arterial media entre 85 mm Hg y 90 mm Hg en los 7 días siguientes a la lesión medular aguda para mejorar el riego sanguíneo de la médula espinal.

Tratamiento tras una lesión medular cervical aguda

Tratamiento farmacológico

1. No existen evidencias suficientes para avalar normas de tratamiento.

2. La metilprednisolona (si se desea emplear este fármaco) durante 24 h o 48 h es una opción para el tratamiento de los pacientes con lesiones medulares agudas. Debe utilizarse a sabiendas de que los datos que sugieren efectos secundarios perjudiciales son más sistemáticos que los indicios de beneficio clínico.

a. Dosificación de metilprednisolona.

1) Dosis habitual de 30 mg/kg en inyección intravenosa (i.v.) rápida inicial administrada durante un período de 15 min, seguida de una pausa de 45 min; luego iniciar el tratamiento con una infusión de 5,4 (mg/kg)/h durante 23 h, si la infusión se inicia menos de 3 h después del momento en que tuvo lugar de la lesión.

2) La infusión debe mantenerse durante 48 h si se inicia entre 3 h y 8 h después del momento en que tuvo lugar el accidente.

b. Contraindicaciones.

1) No se administra en lesiones abiertas, como heridas de bala, debido a un mayor riesgo de infección de la herida y a la ausencia de beneficio neurológico demostrado.

c. Los resultados son peores si la metilprednisolona se administra más de 8 h después del momento en que tuvo lugar la lesión.

d. Principales interacciones farmacológicas.

1) La metilprednisolona eleva la glucemia circulante.

2) Reduce el efecto de la fenitoína y del fenobarbital.

3) La rifampicina aumenta el aclaramiento de la metilprednisolona.

e. Principales efectos secundarios.
1) Hipersensibilidad.
2) Mayor riesgo de infección.

Trombosis venosa profunda y tromboembolia en pacientes con lesiones medulares cervicales

1. Se recomienda el tratamiento profiláctico de la tromboembolia (EP) en los pacientes con déficits motores graves debidos a una lesión medular.
2. Se recomienda heparina en dosis bajas, y medias de compresión neumática o estimulación eléctrica como estrategia de tratamiento profiláctico.
3. No se recomienda el tratamiento con heparina en dosis bajas sólo como estrategia terapéutica profiláctica.
4. No se recomienda la anticoagulación oral sola como estrategia de tratamiento profiláctico.
5. Se recomiendan la ecografía Doppler dúplex, la pletismografía de impedancia y la venografía como pruebas diagnósticas para la trombosis venosa profunda (TVP) en la población de pacientes con lesiones medulares.
6. Se recomiendan 3 meses de tratamiento profiláctico para la TVP y la embolia pulmonar.
7. Se recomiendan filtros de la vena cava para los pacientes en los que la anticoagulación no da buenos resultados o en los que no son aptos para anticoagulación o dispositivos mecánicos.

Apoyo nutricional tras una lesión medular

1. Se recomienda apoyo nutricional en los pacientes con lesión medular. La mejor manera de determinar el gasto energético en estos pacientes es mediante calorimetría indirecta, ya que los cálculos mediante ecuación del gasto energético y las necesidades calóricas posteriores suelen ser inexactos.

Lesión medular sin alteraciones radiológicas

1. Se recomiendan radiografías simples de la zona de la lesión y TC centradas en el supuesto nivel de la lesión neurológica para excluir fracturas ocultas.
2. La RM de la zona de la supuesta lesión neurológica puede proporcionar información diagnóstica útil.
3. Puede sopesarse la realización de radiografías simples de toda la columna vertebral.
4. No se recomiendan la angiografía vertebral ni la mielografía para evaluar a los pacientes con este tipo de lesión.

Diagnóstico y tratamiento de las luxaciones traumáticas atloccipitales

1. Se recomienda una radiografía lateral cervical para el diagnóstico de la luxación atloccipital (LAO). Si se emplea un método radiológico para la medición, se recomienda el método del intervalo basión-axis-intervalo basióndiente del atlas (IBA-IBD).
2. La presencia de tumefacción del tejido blando prevertebral en la porción superior de la columna cervical en una radiografía simple por lo demás no diagnóstica debe dar lugar a pruebas de imagen adicionales.
3. Si existe la sospecha clínica de LAO y las radiografías simples no son diagnósticas, se recomienda una TC o RM, especialmente para el diagnóstico de las luxaciones que no son de tipo II.

Fracturas del cóndilo occipital

1. Se recomiendan estudios con TC para establecer el diagnóstico de las fracturas del cóndilo occipital. La presencia de uno o más de los criterios siguientes debe suscitar la sospecha clínica:
   a. Pacientes con traumatismo cerrado que han sufrido lesiones craneocervicales de alta energía.
   b. Consciencia alterada.
   c. Dolor o dolorimiento occipital.
   d. Movilidad cervical afectada.
   e. Parálisis de los nervios craneales inferiores (o tumefacción del tejido blando retrofaríngeo).
2. Se recomienda la RM para evaluar la integridad de los ligamentos craneocervicales.

Fracturas aisladas del atlas en el adulto

1. Las opciones de tratamiento para las fracturas aisladas del atlas se basan en el tipo específico de fractura. Las fracturas aisladas del atlas con el ligamento transverso del atlas intacto pueden tratarse sólo con inmovilización cervical. La rotura del ligamento transverso del atlas ha de tratarse con inmovilización cervical o con artrodesis.

Fracturas aisladas del axis en el adulto

1. Fracturas de la apófisis odontoides.
   a. El tipo I es la fractura a través de la punta, por encima del ligamento transverso; el tipo II es la fractura a través de la base del cuello de la odontoides (fractura del diente del axis) y el tipo III es la fractura a través del cuerpo de C2.
   b. Para las fracturas de odontoides de tipo II en las personas de 50 años o mayores,

hay que considerar la estabilización quirúrgica y la artrodesis.

c. Las fracturas de tipo I, II y III pueden tratarse inicialmente con inmovilización cervical externa. Para las fracturas de odontoides de tipo II y III hay que considerar la artrodesis en casos de desplazamiento de la apófisis odontoides igual o superior a 5 mm, conminución de la fractura de odontoides (tipo IIA) o incapacidad para conseguir o mantener la alineación de la fractura mediante inmovilización externa.

2. Espondilolistesis traumática del axis (fractura del ahorcado).

a. La espondilolistesis traumática del axis puede tratarse inicialmente con inmovilización externa en la mayoría de los casos. La estabilización quirúrgica debe sopesarse en casos de angulación grave de C2 sobre C3 (grado II y IV de Francis, tipo II de Effendi), alteración del espacio discal C2-C3 (grado V de Francis, tipo III de Effendi) o incapacidad para conseguir o mantener la alineación mediante inmovilización externa.

Tratamiento de las fracturas combinadas de atlas y axis

1. El tratamiento de las fracturas combinadas de atlas y axis se basa principalmente en las características específicas de la fractura del axis. Para la mayoría de las fracturas combinadas de C1-C2 se recomienda la inmovilización externa. Para las fracturas combinadas de C1-odontoides de tipo II con un intervalo atlasdiente del axis (IAD) igual o superior a 5 mm y las fracturas combinadas de C1-ahorcado con una angulación C2-C3 igual o superior a 11°, deben sopesarse la estabilización quirúrgica y la artrodesis. En algunos casos, hay que modificar la técnica quirúrgica a consecuencia de la pérdida de integridad del anillo del atlas.

Os odontoideum

1. Se recomiendan radiografías simples de la columna cervical (proyecciones AP, odontoidea con la boca abierta y lateral) y radiografías simples laterales dinámicas en flexión y extensión. Pueden ser también necesarias la tomografía (computarizada o simple) y la RM de la unión craneocervical.

Tratamiento de las lesiones medulares cervicales subaxoideas

1. Se recomienda la reducción cerrada o abierta de las luxaciones de las carillas articulares cervicales subaxoideas.

2. Se recomienda el tratamiento de las luxaciones de las carillas articulares cervicales subaxoideas mediante inmovilización externa rígida, artrodesis anterior con fijación con placas o artrodesis posterior con fijación con placas.

3. Se recomienda el tratamiento de las luxaciones de las carillas articulares cervicales

subaxoideas con reposo prolongado en cama en tracción si no se dispone de opciones de tratamiento más actuales.

Tratamiento de las lesiones medulares cervicales centrales agudas

1. Se recomienda el tratamiento en la UCI (u otro entorno vigilado) de los pacientes con lesiones medulares cervicales centrales agudas (LMCCA), especialmente en los pacientes con déficits neurológicos graves.
2. Se recomienda el tratamiento farmacológico, incluida la vigilancia cardíaca, hemodinámica y respiratoria, y el mantenimiento de la tensión arterial media entre 85 mm Hg y 90 mm Hg durante la semana siguiente a la lesión para mejorar el riego sanguíneo de la médula espinal. Se recomienda la reducción temprana de las fracturas-luxaciones y la descompresión quirúrgica de la médula espinal comprimida, especialmente si la compresión es focal y anterior.

Tratamiento de las lesiones de la arteria vertebral tras un traumatismo cervical cerrado

1. Se recomienda una angiografía tradicional o una angiografía por resonancia magnética (ARM) para el diagnóstico de las lesiones de la arteria vertebral (LAV) tras un traumatismo cervical cerrado en los pacientes que presentan lesiones medulares cervicales completas, fractura a través del agujero transverso, luxación de las carillas articulares y subluxación vertebral.

Tratamiento

1. Se recomienda anticoagulación con heparina intravenosa en los pacientes con LAV con indicios de accidente cerebrovascular en la circulación posterior.
2. En los pacientes con LAV y evidencias de isquemia de la circulación posterior se recomienda observación o tratamiento anticoagulante.
3. Se recomienda observación en los pacientes con LAV que no muestran indicios de isquemia de la circulación posterior.

Prevención de las complicaciones

1. Precauciones respecto a la aspiración: la colocación de una sonda nasogástrica reduce el riesgo de aspiración y de neumonía.
2. Retención de orina: la colocación de una sonda de Foley reduce el riesgo de hidronefrosis y de deterioro renal.
3. Mantas calefactoras: la hipotermia puede fomentar complicaciones sistémicas y se

observa con frecuencia en las víctimas de traumatismos y en los pacientes con lesiones de la médula espinal.

4. Inmovilización cervical.

a. El objetivo a corto plazo de la inmovilización consiste en evitar una mayor desviación y lesiones adicionales de la médula espinal.

b. La inmovilización puede conseguirse mediante reposo en cama, tracción o una ortesis de columna vertebral.

c. Las ortesis para la inmovilización de la columna vertebral permiten una movilización precoz del paciente y pueden ayudar a conseguir la alineación de la columna vertebral.

5. Collarín para el tratamiento de las lesiones de la columna cervical.

a. Procedimiento habitual: inicialmente, se coloca a todos los pacientes un collarín duro.

b. Contraindicaciones: lesión traqueal o de los tejidos blandos del cuello asociadas.

c. Complicaciones: úlceras cutáneas causadas por la presión del collarín.

d. Cuestiones especiales:

1) El collarín Philadelphia puede utilizarse para tratar fracturas estables.

2) Para las fracturas inestables se utiliza un inmovilizador esternooccipitomandibular (IEOM) o una ortesis de tipo halo.

6. Dispositivos ortopédicos para el tratamiento de las lesiones de la columna dorsal y lumbar.

a. Procedimiento habitual: se utiliza un dispositivo ortopédico como la ortesis dorsolumbosacra (ODLS) o como el corsé de Jewett para tratar las fracturas de la columna dorsal. En la columna lumbar, se utiliza un corsé ortopédico, un corsé de Boston duro con supraestructura o un corsé de escayola.

b. Contraindicaciones: traumatismo dorsal o abdominal grave.

c. Complicaciones: úlceras cutáneas causadas por el dispositivo ortopédico.

d. Cuestiones especiales:

1) Una vez se han colocado estos dispositivos ortopédicos, hay que obtener una radiografía lateral en bipedestación y en decúbito de la columna lumbar o dorsal.

2) Si se observa movilidad de la columna vertebral, se vuelve a prescribir al paciente el reposo en cama y se valora la estabilización quirúrgica.

7. Oxigenación: las complicaciones respiratorias son la principal causa de morbimortalidad en el paciente con lesión medular. Dado que la mitad de los pacientes con lesiones de la médula espinal sufren lesiones completas, la necesidad de apoyo respiratorio es alta. Los objetivos son proteger contra la insuficiencia respiratoria y garantizar una oxigenación suficiente de la médula espinal lesionada.

a. Procedimiento habitual: en la fase aguda del tratamiento de los pacientes que no necesitan intubación, debe utilizarse una cánula nasal o una mascarilla para

proporcionar oxígeno suplementario.

b. La intubación endotraqueal está justificada en los pacientes con disnea. En los pacientes sin movimiento de la pared torácica y con un movimiento excesivo de la pared abdominal hay que pensar en una insuficiencia respiratoria inminente.

c. Si la gasometría arterial muestra una PO_2 inferior a 70 mm Hg o una PCO_2 superior a 45 mm Hg, hay que intubar al paciente.

d. Contraindicaciones: en el caso de traumatismo facial o de la base del cráneo graves, hay que realizar una traqueotomía en lugar de intubación nasal o endotraqueal.

e. Complicaciones: la intubación endotraqueal puede agravar una lesión de la médula cervical en los pacientes con fracturas o lesiones ligamentosas inestables de la columna cervical.

f. Cuestiones especiales: la mayoría de las lesiones cervicales altas necesitará intubación.

1) La intubación está indicada con lesiones en C3 o por encima de C3 porque no hay función muscular intercostal ni diafragmática.

2) Las lesiones cervicales inferiores o dorsales superiores pueden necesitar intubación debido a la tumefacción medular ascendente tardía.

Colocación del paciente, catéteres y vasotensores

1. En las lesiones situadas por encima de D6 puede producirse shock neurógeno.

a. Las vías de salida del sistema nervioso simpático se encuentran entre D1 y L2.

b. Las lesiones situadas en D6 (o más arriba) interrumpen un porcentaje considerable de estas vías, lo que se traduce en la pérdida de control del tono vascular periférico por el sistema nervioso simpático. Esto tiene como resultado la acumulación de sangre y reduce el retorno venoso central.

c. La exploración revela extremidades calientes, buena diuresis y unas constantes vitales que ponen de manifiesto bradicardia e hipotensión arterial.

2. Procedimiento habitual: la colocación del paciente en la posición de Trendelenburg (cabeza abajo) ayuda a reducir la acumulación de sangre en las extremidades inferiores.

a. Para evaluar y regular el estado de la volemia se utiliza un catéter de Swan-Ganz o un catéter venoso central.

b. Se administran vasotensores para elevar la tensión arterial.

3. Contraindicaciones: contraindicación relativa en los pacientes con deterioro de la función cardíaca.

4. Complicaciones: aparición de insuficiencia cardíaca por hipervolemia.

5. Cuestiones especiales: con frecuencia, se observa shock hipovolémico en los pacientes con lesión de la médula espinal y traumatismo sistémico adicional. El tratamiento

consiste en la reposición de la volemia y en la transfusión de eritrocitos si hay pérdidas activas.

a. Es posible que aparezca un shock neurógeno e hipovolémico en un mismo paciente.

6. Dopamina.

a. Posología habitual: la dopamina es el fármaco de elección para el tratamiento del shock neurógeno, con una dosis inicial de 5 (µg/kg)/min que se ajusta según el efecto.

b. Contraindicaciones: el uso de dopamina en la hipovolemia podría ocasionar daño orgánico.

c. Los inhibidores de la monoaminooxidasa potencian los efectos de la dopamina.

d. Principales efectos secundarios: taquicardia y ectopia cardíaca.

e. El objetivo es una tensión arterial sistémica (TAS) de 110 mm Hg a 140 mm Hg y una tensión de enclavamiento capilar pulmonar de 12 mm Hg a 16 mm Hg.

7. Atropina.

a. Posología habitual: la bradicardia sintomática se trata con 0,4 mg de atropina intravenosa.

b. Contraindicaciones: estado cardiovascular inestable; glaucoma de ángulo cerrado (agudo).

c. La difenhidramina es adictiva y posee efectos sinérgicos, al igual que la escopolamina.

d. Principales efectos secundarios: puede desencadenar fibrilación ventricular en pacientes con antecedentes cardíacos.

e. Los efectos sobre el sistema nervioso central, como confusión y alucinaciones, pueden complicar el cuadro clínico si existe un traumatismo craneal asociado.

MUERTE CEREBRAL

Introducción

1. Existe un principio, vigente en la mayoría de los países, de que la muerte puede diagnosticarse mediante dos métodos: la asístole cardíaca o los criterios neurológicos (muerte cerebral). Este principio constituye la base de la Uniform Determination of Death Act en Estados Unidos, aunque la ley no especifica ninguno de los detalles del diagnóstico clínico.
2. Hay una clara diferencia entre la lesión cerebral grave y la muerte cerebral. La muerte cerebral comporta que la reanimación cardiopulmonar es inútil y es, según un conjunto diferente de principios éticos, el principal requisito para la donación de órganos para trasplante.
3. Hay numerosas consideraciones éticas, religiosas y filosóficas respecto a la definición de muerte.

Fisiopatología

1. En el adulto, las principales causas de muerte cerebral son el traumatismo cerebral y la hemorragia subaracnoidea.
2. En el niño, los malos tratos son una de las causas más frecuentes de muerte cerebral, por delante de los accidentes de automóvil o la asfixia.

Diagnóstico

1. En 1995, la American Academy of Neurology publicó una propuesta de medidas prácticas (revisión basada en la evidencia). Específicamente, este informe abordó los instrumentos de la exploración clínica y la validez de las pruebas de confirmación, y proporcionó una descripción práctica de la prueba de apnea.

Exploración neurológica

1. Antes de realizar la exploración neurológica para determinar la muerte cerebral, han de cumplirse los siguientes requisitos:
   a. Exclusión de la presencia de afecciones médicas complicadas que pueden dificultar la evaluación clínica, como:
   1) Trastornos hidroelectrolíticos, acidobásicos y endocrinos graves.
   2) Ausencia de hipotermia grave, definida como una temperatura central igual o inferior a 32 °C.

3) Hipotensión arterial, definida como una TAS inferior a 90 mm Hg.

4) Ausencia de indicios de intoxicación por fármacos, intoxicación por otras sustancias o bloqueantes neuromusculares.

b. Hay que establecer una causa clara de lesión cerebral. La interpretación de la TC o la RM es fundamental. Normalmente, la TC revela una masa con una hernia cerebral, múltiples lesiones hemisféricas con edema o edema solo. No obstante, la obtención de estos datos en la TC no excluye la búsqueda minuciosa de factores de confusión. Por el contrario, los datos obtenidos en la TC pueden ser normales en el período inicial posterior a la parada cardiorrespiratoria o en los pacientes con meningitis o encefalitis fulminante.

c. Si la sospecha clínica inicial es alta, hay que realizar un examen del LCR para excluir una infección en el sistema nervioso central.

2. La exploración neurológica clínica es el patrón de referencia para la determinación de la muerte cerebral y se ha adoptado en la mayoría de los países. La exploración clínica de los pacientes con supuesta muerte cerebral debe realizarse de manera coherente y precisa. La declaración de muerte cerebral exige:

a. Exploraciones neurológicas seriadas, aunque esto es opcional en algunas jurisdicciones.

b. El establecimiento de la causa del coma.

c. La determinación de la irreversibilidad.

d. La resolución de cualquier signo neurológico clínico engañoso.

e. La detección de posibles factores de confusión.

f. La interpretación de los datos obtenidos en los estudios de neuroimagen.

g. La realización de cualquier prueba analítica de confirmación que se considere necesaria.

Coma o ausencia de respuesta

1. Las respuestas motoras de las extremidades a estímulos dolorosos pueden estar ausentes tras la aplicación de presión supraorbitaria y presión en el lecho ungueal.

2. Las respuestas motoras («signo de Lázaro») pueden darse espontáneamente durante la prueba de apnea, con frecuencia durante episodios de hipoxia o hipotensión arterial, y tienen su origen en la médula espinal.

3. Los bloqueantes neuromusculares pueden provocar debilidad prolongada.

a. Si se han utilizado bloqueantes neuromusculares recientemente, es necesario realizar una exploración con un estimulador de nervios periféricos a la cabecera del paciente.

b. Una serie de cuatro estímulos debe traducirse en cuatro contracciones nerviosas del pulgar.

Ausencia de reflejos del tronco encefálico

1. La respuesta pupilar a la luz intensa debe estar ausente en ambos ojos.

2. En la muerte cerebral, las pupilas redondas, ovales o irregulares se encuentran en posición central (de 4 a 6 mm, pero el tamaño puede oscilar entre 4 y 9 mm).

3. Las pupilas dilatadas son compatibles con muerte cerebral porque las vías cervicales simpáticas conectadas con las fibras de disposición radial del músculo dilatador de la pupila permanecen en ocasiones intactas.

4. Muchos fármacos pueden influir en el tamaño de las pupilas, pero las respuestas fotomotoras permanecen intactas.

- **a.** En las dosis tradicionales, la atropina intravenosa no influye de manera notable en la respuesta pupilar.
- **b.** Dado que no hay receptores nicotínicos en el iris, los bloqueantes neuromusculares no influyen de manera perceptible en el tamaño de la pupila.
- **c.** La instilación de fármacos por vía tópica ocular y el traumatismo de la córnea o del bulbo del ojo pueden provocar alteraciones en el tamaño de la pupila y producir unas pupilas arreactivas.
- **d.** Hay que excluir alteraciones anatómicas preexistentes del iris o efectos de intervenciones quirúrgicas previas.

5. Movimientos de los ojos.

- **a.** No se producen movimientos de los ojos tras los giros de cabeza y la prueba vestibulocular con agua helada. (La prueba sólo se realiza cuando no hay una fractura ni inestabilidad evidente de la columna cervical, y en los pacientes con traumatismo craneal hay que obtener imágenes de la columna cervical para excluir posibles fracturas, inestabilidad o ambas cosas.)
- **b.** El reflejo oculocefálico, producido por el giro rápido y violento de la cabeza desde la posición central hasta los 90° a ambos lados, normalmente se traduce en la desviación de los ojos hacia el lado opuesto al giro de la cabeza. Los movimientos verticales de los ojos deben examinarse mediante la flexión rápida y enérgica del cuello. La abertura de los párpados y los movimientos verticales y horizontales de los ojos han de estar ausentes en la muerte cerebral.
- **c.** La prueba calórica debe realizarse con la cabeza elevada 30° mientras se irriga la membrana timpánica a cada lado con 50 ml de agua muy fría. Esta irrigación se lleva a cabo introduciendo un pequeño tubo en el conducto auditivo externo y conectándolo a una jeringa de 50 ml llena de agua helada. No se produce desviación tónica de los ojos hacia el estímulo calórico frío. El investigador ha de esperar 1 min tras la inyección, y el tiempo transcurrido entre la estimulación a cada lado debe ser cómo mínimo de 5 min.
- **d.** Los fármacos que pueden reducir o inhibir completamente las respuestas calóricas son los sedantes, los aminoglucósidos, los antidepresivos tricíclicos, los

anticolinérgicos, los antiepilépticos y los antineoplásicos.

e. Tras un traumatismo craneal o un traumatismo facial cerrado, el edema palpebral y la quemosis de la conjuntiva pueden limitar el movimiento de los globos oculares. La sangre coagulada o el cerumen pueden reducir la respuesta vestibulocular, y se aconseja repetir la prueba tras la inspección directa de la membrana timpánica. La fractura de la base del hueso petroso inhibe la respuesta calórica sólo unilateralmente y puede identificarse por una apófisis mastoides equimótica.

6. Sensibilidad facial y respuesta motora facial.

a. Hay que examinar los reflejos corneales con una torunda de algodón.

b. El reflejo corneal ha de estar ausente.

c. Las muecas de dolor pueden examinarse aplicando presión profunda con un objeto romo en los lechos ungueales, presión en el reborde supraorbitario o presión profunda en los cóndilos a la altura de la articulación temporomandibular.

d. El traumatismo facial grave puede limitar la interpretación de todos los reflejos del tronco encefálico.

7. Reflejos faríngeos y traqueales.

a. La respuesta faríngea, que se valora mediante la estimulación de la parte posterior de la faringe con un depresor lingual o mediante la manipulación del tubo endotraqueal, ha de estar ausente.

b. Hay que demostrar la ausencia de respuesta tusígena a la aspiración bronquial.

8. Prueba de apnea.

a. Desconectar el respirador.

b. Administrar O_2 al 100 % a una velocidad de 6 l/min. Opción: colocar una cánula a la altura de la carina traqueal. Realizar una inspección minuciosa en busca de movimientos respiratorios. La respiración se define como los desplazamientos abdominales o torácicos que generan unos volúmenes corrientes suficientes. Si hay respiración, es de esperar que tenga lugar al comienzo de la prueba de apnea. Cuando hay movimientos parecidos a los respiratorios, es de esperar que tengan lugar al final de la prueba de apnea, cuando la oxigenación puede volverse marginal. Cuando el resultado es incierto, es posible conectar un espirómetro al paciente para confirmar la ausencia de volúmenes corrientes.

c. Determinar la PO_2, la PCO_2 y el pH arteriales después de unos 8 min y volver a conectar el respirador.

d. Si no hay movimientos respiratorios y la PCO_2 es igual o mayor que 60 mm Hg (opción: aumento de 20 mm Hg de la PCO_2 respecto a la cifra basal normal), la prueba de apnea es positiva (esto es, corrobora el diagnóstico clínico de muerte cerebral).

e. Si durante la prueba de apnea la TAS está por debajo de 90 mm Hg, el

pulsioxímetro indica una desaturación notable y se producen arritmias cardíacas, tomar inmediatamente una muestra, conectar el respirador y realizar una gasometría arterial. La prueba de apnea es positiva si la PCO_2 arterial está por encima de 60 mm Hg o el aumento de la PCO_2 es igual o mayor que 20 mm Hg respecto a la cifra basal normal.

Resumen de los requisitos de los criterios de muerte cerebral

1. Coma de causa conocida.
2. Ausencia de respuestas motoras.
3. Pupilas: ausencia de respuesta fotomotora y posición central (4-6 mm).
4. Ausencia de reflejos corneales.
5. Ausencia de respuesta vestibulocular.
6. Ausencia de reflejo faríngeo.
7. Ausencia de tos en respuesta a la aspiración traqueal.
8. Ausencia de impulso respiratorio con una $PaCO_2$ igual a 60 mm Hg o 20 mm Hg por encima de las cifras basales.
9. El intervalo entre dos exploraciones depende de la edad del paciente
   a. Normalmente es de 6 h para los adultos, pero varía según el estado/país.
10. Realizar pruebas de confirmación (v. a continuación) si es necesario.

Estados neurológicos que pueden imitar la muerte cerebral

1. El síndrome de cautiverio suele ser una consecuencia de la destrucción de la base del puente.
   a. El paciente no puede mover las extremidades, hacer muecas ni deglutir, pero las estructuras de la porción rostral del mesencéfalo relacionadas con en el parpadeo voluntario y los movimientos verticales de los ojos permanecen intactas.
   b. La consciencia se mantiene porque el tegmento, con la formación reticular, no está afectado. La mayoría de las veces la afección es consecuencia de una embolia aguda de la arteria basilar.
2. El síndrome de Guillain-Barré afecta a todos los nervios craneales y periféricos.
   a. La progresión tiene lugar durante varios días, y el conocimiento de los antecedentes ha de evitar el diagnóstico erróneo de muerte cerebral.
3. La hipotermia debida a la exposición ambiental prolongada puede imitar la pérdida de función cerebral, pero la intoxicación por alcohol y el traumatismo craneal con frecuencia son factores de confusión importantes.
   a. La hipotermia provoca una espiral descendente de pérdida de reflejos del tronco encefálico y dilatación pupilar. La respuesta fotomotora desaparece con unas

temperaturas centrales de 28 °C a 32 °C, y los reflejos del tronco encefálico desaparecen cuando la temperatura central desciende por debajo de 28 °C.

b. Todos estos déficits son potencialmente reversibles, incluso después de una hipotermia extrema.

4. Muchos sedantes y anestésicos pueden imitar muy bien la muerte cerebral, pero algunos aspectos de la función del tronco encefálico, especialmente las respuestas fotomotoras, permanecen intactos. Numerosos fármacos, cuando se ingieren en grandes cantidades, pueden provocar una pérdida parcial de los reflejos del tronco encefálico.

5. Una estrategia razonable para la exposición a fármacos/toxinas es:

a. Si se conoce qué fármaco o toxina está presente, pero la sustancia no puede cuantificarse, hay que someter al paciente a observación durante un período como mínimo cuatro veces más prolongado que la semivida de eliminación de la sustancia, siempre que la eliminación de la sustancia no esté afectada por otros fármacos o por disfunción orgánica.

b. Si se desconoce el fármaco específico, pero persiste un alto grado de sospecha, hay que someter al paciente a observación durante 48 h para comprobar si hay una alteración de los reflejos del tronco encefálico; si no se observa ninguna, hay que llevar a cabo una prueba de confirmación.

Pruebas de confirmación

1. Las pruebas de confirmación son opcionales en el adulto, pero están recomendadas en los niños menores de un año. En varios países europeos, centroamericanos, sudamericanos y asiáticos, las pruebas de confirmación se exigen por ley. Algunos países (p. ej., Suecia) exigen sólo una angiografía cerebral. En Estados Unidos, la elección de las pruebas se deja a criterio del médico, pero parece que se prefieren las pruebas realizadas a la cabecera del paciente.

2. La angiografía cerebral puede demostrar la ausencia de llenado de las arterias intracraneales en la entrada del cráneo porque la TAS no es lo suficientemente elevada como para empujar la sangre por el árbol vascular intracraneal.

a. La tumefacción neuroglial perivascular y la formación de vesículas debajo de la íntima causadas por la isquemia provocan en algunos casos el aplastamiento de los vasos pequeños, lo que lleva a un aumento de la resistencia intravascular.

b. La angiografía cerebral se lleva a cabo con una inyección en el arco de la aorta para visualizar la circulación anterior y posterior. Se observa una interrupción del riego sanguíneo en el agujero magno en la circulación posterior y en la porción petrosa de la arteria carótida en la circulación anterior.

c. La ARM y la TC pueden generar proyecciones parecidas.

3. El EEG se utiliza en muchos países y sigue siendo la prueba de confirmación mejor validada.

a. Se obtienen trazados durante como mínimo 30 min mediante un instrumento de 16 o 18 canales. En un paciente con muerte cerebral, la actividad eléctrica está ausente a intensidades superiores a 2 μV, con una sensibilidad programada a 2 μV/mm.

b. Las altas sensibilidades programadas en el EEG aumentan los artefactos.

4. La ecografía Doppler transcraneal tiene una sensibilidad del 91 % al 99 % y una especificidad del 100 % para la ausencia de flujo sanguíneo cerebral (FSC).

a. Para insonar las arterias cerebrales medias y las arterias vertebrales se utiliza un Doppler de onda pulsada de 2 Hz portátil.

b. La ausencia de señal puede ser consecuencia de un artefacto si una ventana ósea interfiere con la insonación.

c. En los pacientes con muerte cerebral, normalmente la ecografía Doppler transcraneal revela la ausencia de flujo diastólico o reverberante, que es consecuencia de la fuerza contráctil de las arterias; el índice de pulsatilidad es muy alto, con unas velocidades sistólicas que tan sólo son una fracción del nivel normal.

5. Las técnicas de medicina nuclear con tecnecio pueden revelar la ausencia de captación intracerebral del marcador. La correlación con la angiografía tradicional es buena.

Mantenimiento de la ventilación y el apoyo mecánicos

Cuando se decide mantener la ventilación y el apoyo mecánicos debido a objeciones éticas o legales a su interrupción, suele observarse una frecuencia cardíaca invariable debido a un nódulo sinoauricular deseferenciado, lesiones miocárdicas estructurales que llevan a una reducción notable de la fracción de eyección, reducción del riego sanguíneo coronario, necesidad de aumentar el uso de inotrópicos para mantener la tensión arterial y un estado frágil que suele llevar a parada cardíaca al cabo de unos días o semanas.

AUMENTO DE LA PRESIÓN INTRACRANEAL (HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL)

Introducción

1. El aumento de la presión intracraneal (PIC) o hipertensión intracraneal es una patología común a una gran variedad de enfermedades neurológicas graves (tabla 1-5).
2. La comprensión correcta de la fisiopatología de cada entidad permite una rápida detección y unos objetivos terapéuticos racionales y, previsiblemente, obtener unos mejores resultados neurológicos.

Fisiopatología

1. Los principios de la hipertensión intracraneal se basan en la doctrina de Monro-Kellie.
- **a.** El cráneo, un compartimento rígido, está completamente lleno de unas sustancias que no pueden comprimirse: sustancia cerebral (80 %), sangre intravascular (10 %) y LCR (10 %).
- **b.** El volumen de estos tres componentes se mantiene prácticamente constante en un estado de equilibrio dinámico. Si el volumen de cualquiera de estos componentes aumenta, el volumen de los demás debe disminuir para mantener el volumen global constante, de lo contrario la PIC aumentará.
- **c.** A raíz de esto, la mayoría de las modalidades de tratamiento por el aumento de la PIC (p. ej., drenaje de LCR, hiperventilación, manitol) van dirigidas a la reducción del volumen intracraneal.

2. El intervalo normal de la PIC es de 3 mm Hg a 15 mm Hg o de 5 cm H_2O a 20 cm H_2O.
- **a.** Los aumentos por encima de estas cifras pueden llevar rápidamente a lesión o muerte cerebral por:
  - **1)** Lesión hipóxico-isquémica global como consecuencia de la reducción de la presión de perfusión cerebral (PPC) y el FSC.

TABLA 1-5 **Afecciones asociadas a la presión intracraneal elevada**

Lesiones tumorales intracraneales

- Hemorragia cerebral
- Hematoma subdural
- Hematoma epidural
- Hemorragia intracerebral
- Hemorragia subaracnoidea
- Tumor cerebral
- Absceso cerebral

Aumento del volumen de líquido cefalorraquídeo

- Hidrocefalia

Aumento del volumen cerebral (edema cerebral)

- Hipertensión intracraneal benigna (seudotumor cerebral)
- Infarto cerebral
- Lesión hipóxico-isquémica global
- Síndrome de Reye
- Hiponatremia aguda
- Encefalopatía hepática
- Traumatismo craneal
- Meningitis
- Encefalitis
- Encefalopatía por plomo
- Eclampsia
- Encefalopatía hipertensiva
- Trombosis de los senos de la duramadre

2) Compresión mecánica, distorsión y hernia del tejido cerebral debido a los gradientes compartimentalizados de PIC.

3. Relación entre el deterioro neurológico y el aumento de la PIC.

a. Según la situación clínica, los aumentos globales de la PIC empiezan como un edema cerebral regional que inicialmente provoca unos profundos desplazamientos de tejido y distorsiones del tronco encefálico sin producir aumentos globales de la PIC.

b. El deterioro neurológico se correlaciona con el desplazamiento horizontal del tabique anterior y la glándula pineal antes que con la PIC global.

c. El aumento de la PIC es una circunstancia terminal, y con toda probabilidad irreversible, que se produce cuando la expansión de la masa excede la distensibilidad intracraneal.

d. Los signos clínicos de PIC elevada son muy conocidos, pero son indicadores poco fiables de PIC elevada:

1) Nivel de consciencia reducido.

2) Hipertensión refleja, con o sin taquicardia.

3) Cefalea.

4) Papiledema.

5) Vómitos.

6) Parálisis de los nervios craneales.

e. Puesto que estos signos clínicos no son fiables, es importante recordar que el método más fiable para diagnosticar la PIC elevada es la cuantificación directa.

4. Síndromes de herniación (v. apartado «Síndromes de herniación»).

5. El pronóstico depende de la etiología.

Diagnóstico

La hipertensión intracraneal puede llevar rápidamente a lesión cerebral irreversible o a muerte cerebral.

1. Sólo la cuantificación directa de la PIC permite determinar y vigilar con exactitud la eficacia del tratamiento.

2. La práctica neurológica tradicional depende de las alteraciones detectadas en la exploración neurológica del paciente como principal técnica de vigilancia. Esta estrategia es inadecuada en los enfermos críticos con un nivel de consciencia reducido, en los cuales no pueden percibirse los signos precoces de deterioro neurológico.

3. El objetivo de la monitorización de la PIC es detectar los fenómenos fisiológicos anómalos antes de la pérdida de la función neurológica, permitiendo así a los médicos intervenir y evitar lesiones cerebrales adicionales.

Tratamiento

Principios fisiológicos

1. Anatomía intracraneal.

a. Los componentes del volumen en el interior del cráneo no distensible del cerebro adulto normal son el tejido cerebral (1 400 ml), la sangre (150 ml) y el LCR (150 ml).

b. El plexo coroideo produce LCR constantemente dentro de los ventrículos a una velocidad de 0,34 ml/min.

c. El LCR se transporta a los senos de la duramadre a través de las granulaciones de la aracnoides. Normalmente, esta vía ofrece poca resistencia a la salida de LCR. A raíz de esto, la presión venosa yugular es uno de los principales determinantes de la PIC.

2. Distensibilidad intracraneal.

a. Puesto que la bóveda craneal es un contenedor rígido y fijo, cualquier aumento del volumen intracraneal puede llevar a un aumento de la PIC. La doctrina Monro-Kellie establece que el volumen de la bóveda intracraneal rígida no puede variar.

b. Cuando el volumen aumenta, el contenido intracraneal tiene que desplazarse (tabla 1-6). Cuando una lesión tumoral se expande en la bóveda intracraneal, al inicio los aumentos de la presión son mínimos porque el LCR y la sangre se desplazan.

c. Cuando estos mecanismos se agotan, la distensibilidad intracraneal disminuye bruscamente y los pequeños aumentos adicionales de volumen intracraneal llevan a aumentos drásticos de la PIC (fig. 1-1).

d. La distensibilidad intracraneal puede describirse como la variación de volumen dividida por la variación de presión.

3. Riego sanguíneo cerebral y autorregulación.

a. El tejido cerebral requiere un riego sanguíneo constante para garantizar el transporte adecuado de sustrato, principalmente de oxígeno y glucosa.

TABLA 1-6 **Desplazamiento horizontal de las estructuras situadas en la línea media en imágenes de tomografía computarizada y nivel de consciencia**

Nivel de consciencia	Distancias reales respecto a la línea media (mm)	
	Glándula pineal	Septo pelúcido
Despierto	0-3	2-7
Somnoliento	3-6	2-10
Estupor	6-9	7-14
Coma	9-15	12-18

De Ropper AH. Lateral displacement of the brain and level of consciousness in patients with an acute hemispheral mass. *N Engl J Med*. 1986; 314:953-958, con autorización.

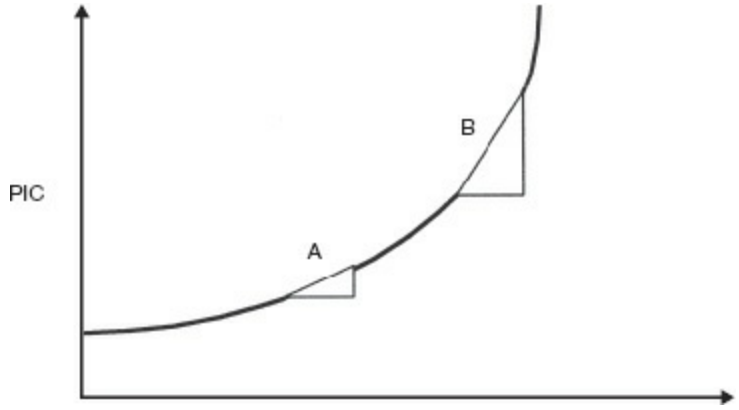


Figura 1-1. Curva de distensibilidad intracraneal.

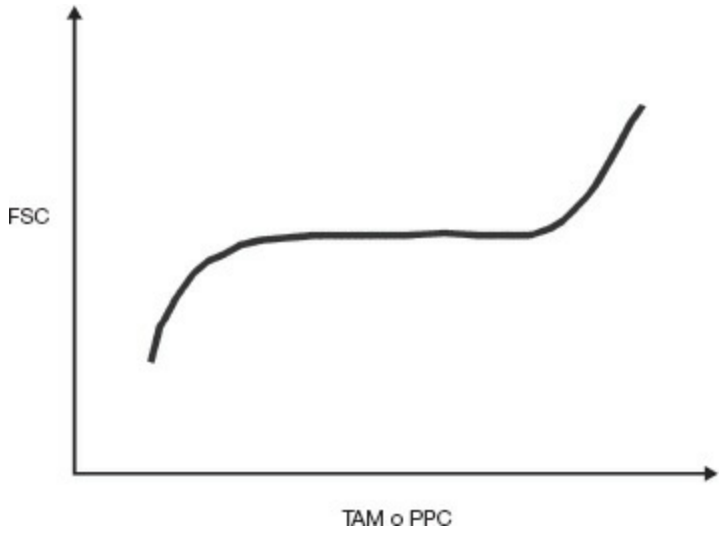


Figura 1-2. Curva de autorregulación cerebral.

b. La respuesta hemodinámica del cerebro tiene capacidad para conservar el riego sanguíneo a lo largo de un amplio intervalo de TAS.

c. La PPC, definida como la tensión arterial sistémica media (TAM) menos la PIC, proporciona la fuerza impulsora de la circulación a través de los lechos capilares del cerebro.

d. La autorregulación hace referencia a la respuesta fisiológica por medio de la cual el FSC se mantiene relativamente constante a lo largo de un amplio intervalo de tensiones arteriales debido a las alteraciones de la resistencia cerebrovascular (fig. 1-2).

1) Si la TAS disminuye, el riego sanguíneo se conserva por medio de la vasodilatación de las arteriolas del cerebro; asimismo, se produce vasoconstricción arteriolar conunas presiones sistémicas altas para evitar la hiperperfusión. En los límites extremos de la TAM o la PPC (presiones altas o bajas), el flujo está directamente relacionado con la presión de perfusión.

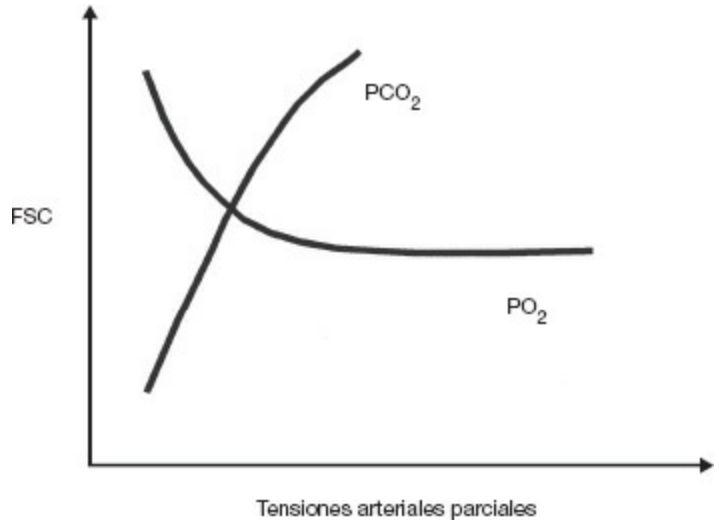


Figura 1-3. Curva de tensiones arteriales parciales.

2) El FSC también está muy influido por el pH y la PCO_2 (fig. 1-3).

a) El FSC aumenta con la hipercapnia y la acidosis, y disminuye con la hipocapnia y la alcalosis.

b) Esto constituye la base del uso de la hiperventilación para reducir la PIC, Este efecto sobre la PIC tiene su origen en un descenso de la volemia intracraneal.

3) La autorregulación cerebral es fundamental para el funcionamiento homeostático normal del cerebro, y este proceso puede estar desordenado focal e imprevisiblemente en estados patológicos como el traumatismo cerebral y la isquemia cerebral focal grave.

4. Formas de onda de la PIC.

a. Las formas de onda normales de la PIC reflejan un aumento transitorio de la volemia cerebral que tiene lugar con cada pulso arterial.

b. En condiciones normales, la amplitud de la presión diferencial de la PIC es relativamente pequeña (2-3 mm Hg).

1) En condiciones patológicas, cuando la distensibilidad intracraneal está reducida, las presiones diferenciales de la PIC aumentan desde 10-15 mm Hg.

2) El incremento de la presión diferencial del LCR en los pacientes con un aumento leve de la PIC puede ser un signo útil de disminución de la distensibilidad intracraneal, que indica que el paciente se halla en un tramo «ascendente» de la curva de PIC-volumen y presenta el riesgo de sufrir aumentos súbitos de la PIC con leves aumentos del volumen intracraneal (fig. 1-2).

3) En condiciones de distensibilidad intracraneal reducida o PPC insuficiente, pueden generarse ondas de presión del LCR patológicas.

4) Normalmente, en el trazado de la PIC se observan tres ondas de pulso:

a) Son el reflejo de la sístole cardíaca (P1), la diástole (P2) y el vaciado de los

vasos cerebrales (P3).

b) Con cada ciclo respiratorio hay fluctuaciones normales en la PIC.

5) Se han descrito dos tipos de ondas de PIC patológicas. Las alteraciones más importantes de la presión son las ondas A de Lundberg, también llamadas ondas meseta, que pueden aparecer súbitamente, alcanzar niveles de 20-80 mm Hg y tener una duración de minutos a horas. Las ondas B de Lundberg tienen una menor amplitud (5-20 mm Hg) y son menos peligrosas. Clínicamente, son un marcador útil de una PPC insuficiente y de una distensibilidad intracraneal reducida, y pueden ser las precursoras de las ondas meseta.

Indicaciones para la monitorización de la presión intracraneal

1. La monitorización de la PIC puede ser un instrumento importante en determinados pacientes. Las indicaciones de la monitorización de la PIC, además de los tipos específicos de monitores, varían.

2. En general, hay que considerar la monitorización de la PIC en los pacientes con trastornos neurológicos primarios, como un accidente cerebrovascular o un traumatismo cerebral, que no están moribundos y que tienen un riesgo considerable de padecer una lesión cerebral secundaria debido a una PIC elevada y una PPC reducida:

- **a.** Traumatismo cerebral grave que se traduce en coma (puntuación igual o inferior a 8 en la Escala de coma de Glasgow).
- **b.** Grandes desplazamientos de tejido debidos a un accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico subtentorial que se traduce en una reducción de la consciencia.
- **c.** Hidrocefalia debida a hemorragia subaracnoidea, hemorragia intraventricular o accidente cerebrovascular en la fosa posterior.
- **d.** Insuficiencia hepática fulminante, en la que la PIC elevada puede tratarse con barbitúricos o, con el tiempo, con trasplante hepático.

3. En general, la ventriculostomía es preferible a los dispositivos de monitorización de la PIC que se colocan en el parénquima cerebral, porque la ventriculostomía permite el drenaje del LCR como método de tratamiento de la PIC elevada.

4. La monitorización de la PIC en el parénquima es muy apropiada para los pacientes con edema difuso y ventrículos pequeños (que pueden dificultar la colocación de la ventriculostomía) o con cualquier grado de coagulopatía (en los que la ventriculostomía conlleva un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas).

Tratamiento de la presión intracraneal elevada

1. Medidas generales.

a. Elevar la cabeza de 15° a 30° y mantener una posición cervical neutral para evitar la compresión yugular.

b. Hay que evitar los líquidos hipotónicos (p. ej., solución glucosada, solución salina isotónica al 0/0,5 %).

c. Intubar sólo para proteger las vías respiratorias.

d. Controlar la glucosa.

e. Tratar la agitación, la fiebre y las crisis epilépticas.

f. Corregir la tensión arterial para mantener la PPC.

g. Realizar una interconsulta de neurocirugía.

2. Estrategia escalonada.

a. Medidas generales, como se han mencionado antes.

b. Introducir el monitor de PIC (ventriculostomía frente a dispositivo parenquimatoso).

c. Objetivos generales: mantener la PIC por debajo de 20 mm Hg y la PPC por encima de 70 mm Hg.

1) En caso de una PIC por encima de 20-25 mm Hg durante más de 5 min.

d. Drenar el LCR a través de la ventriculostomía (si está colocada).

e. Elevar el cabecero de la cama.

f. Osmoterapia: manitol, 25-100 g cada 4 h según sea necesario (mantener la osmolaridad sérica inicialmente hasta 300 mOsm/l y luego, 315 mOsm/l). La solución salina hipertónica es otra opción (solución salina isotónica continua al 3 % o solución salina isotónica en inyección intravenosa rápida al 23 %).

g. Glucocorticoides: dexametasona, 4 mg cada 6 h para el edema vasógeno debido a tumor o absceso (evitar los glucocorticoides en el traumatismo craneoencefálico y el accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico).

h. Sedación (p. ej., morfina, propofol o midazolam); añadir parálisis neuromuscular si es necesario (el paciente necesitará intubación endotraqueal y ventilación mecánica en ese momento, si no antes).

i. Hiperventilación: $PaCO_2$, 30-35 mm Hg.

j. Tratamiento vasotensor: fenilefrina, dopamina o noradrenalina para mantener una TAM suficiente para garantizar una PPC por encima de 70 mm Hg (mantener la eu-volemia para reducir al mínimo los efectos sistémicos nocivos de los vasotensores).

k. Considerar tratamientos de segundo nivel para la PIC elevada resistente al tratamiento.

1) Tratamiento con barbitúricos en altas dosis («coma por pentobarbital[a]).

2) Hiperventilación agresiva hasta alcanzar una $PaCO_2$ de 25-30 mm Hg.

3) Hemicraniectomía.

4) Hipotermia.

3. Durante todo el tratamiento de la PIC, considerar la posibilidad de repetir la TC craneal para identificar lesiones tumorales susceptibles de evacuación quirúrgica.

Bibliografía

A definition of irreversible coma: report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. *JAMA*. 1968;205:337–340.

American Academy of Pediatrics Task Force on Brain Death in Children. Report of special task force: guidelines for the determination of brain death in children. *Pediatrics*. 1987;80:298–300.

American Electroencephalographic Society. Guideline III: minimum technical standards for EEG recording in suspected cerebral death. *J Clin Neurophysiol*. 1994;11:10–13.

Benxel EC, Tator CH. *Contemporary Management of Spinal Cord Injury (Neurosurgical Topics)*. Park Ridge: American Association of Neurological Surgeons; 1995.

Benzel EC. Management of acute spinal cord injury. In: Wilkins RH, Rengachary SS, eds. *Neurosurgery*. Vol. 2. New York: McGraw-Hill; 1996:2861–2865.

Booth CM, Boone RH, Tomlinson G, et al. Is this patient dead, vegetative, or severely neurologically disabled? Assessing outcome for comatose survivors of cardiac arrest. *JAMA*. 2004;291:870–879.

Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. A randomized, controlled trial of methylpredniso-lone or naloxone in the treatment acute of spinal-cord injury: results of the second national acute of spinal cord injury study. *N Engl J Med*. 1990;322:1405–1411.

Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury: results of the third national acute spinal cord injury randomized control trial. *JAMA*. 1997;277:1597–1604.

Buettner U, Zee DS. Vestibular testing in comatose patients. *Arch Neurol*. 1989;46:561–563.

Coplin WM. Intracranial pressure and surgical decompression for traumatic brain injury: biological rationale and protocol for a randomized clinical trial. *Neurol Res*. 2001;23:277–290.

Fehlings MG, Tator CH. An evidence-based review of decompressive surgery in acute spinal cord injury: rationale, indications, and timing based on experimental and clinical studies. *J Neurosurg*. 1999;91:1–18.

Fisher C. The neurological examination of the comatose patient. *Acta Neurologica*. 1969;25 (Suppl 36):1–56.

Hadley MN. Injuries to the cervical spine. In: Rengachary SS, Wilkins RH, eds. *Principles of Neurosurgery*. London: Mosby Wolfe; 1994:20.2–20.13.

Hanna JP, Frank JI. Automatic stepping in the pontomedullary stage of central herniation. *Neurology*. 1995;45:985–986.

Keane J. Blindness following tentorial herniation. *Ann Neurol.* 1980;8:186–190.
Lannoo E, Van Rietvelde F, Colardyn F, et al. Early predictors of mortality and morbidity after severe closed head injury. *J Neurotrauma.* 2000;17:403–414.
Levy D, Plum F. Outcome prediction in comatose patients: significance of reflex eye movement analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51:318.
Lubillo S, Bolanos J, Carreira L, et al. Prognostic value of early computerized tomography scanning following craniotomy for traumatic hematoma. *J Neurosurg.* 1999;91:581–587.
Mollaret P, Goulon M. Le coma dépassé (mémoire préliminaire). *Rev Neurol. (Paris)* 1959;101:3–5.
Pessin M, Adelman LS, Prager RJ, et al. "Wrong-way eyes" in supratentorial hemorrhage. *Ann Neurol.* 1981;9:79–81.
Petty GW, Mohr JP, Pedley TA, et al. The role of transcranial Doppler in confirming brain death: sensitivity, specificity, and suggestions for performance and interpretation. *Neurology*. 1990;40:300–303.
Prat R, Calatayud-Maldonado V. Prognostic factors in posttraumatic severe diffuse brain injury. *Acta Neurochir. (Wien)* 1998;140:1257–1260.
President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. *Defining Death: A Report on the Medical, Legal and Ethical Issues in the Determination of Death.* Washington, DC: Government Printing Office; 1981.
Qureshi AI, Geocadin RG, Suarez JI, et al. Long-term outcome after medical reversal of transtentorial herniation in patients with supratentorial mass lesions. *Crit Care Med.* 2000;28:1556–1564.
Ropper AH. Unusual spontaneous movements in brain-dead patients. *Neurology.* 1984;34:1089–1092.
Ropper AH, Kennedy SK, Russell L. Apnea testing in the diagnosis of brain death: clinical and physiological observations. *J Neurosurg.* 1981;55:942–946.
The Brain Trauma Foundation; The American Association of Neurological Surgeons; The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Guidelines for the management of severe head injury. *J Neurotrauma.* 2000;17:507–511.
The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameters for determining brain death in adults (summary statement). *Neurology.* 1995;45:1012–1014.
The SAFE Trial Investigators: Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2007;357:874–884.
Thurman DJ, Alverson C, Dunn KA, et al. Traumatic brain injury in the United States: a public health perspective. *J Head Trauma Rehab.* 1999;14:602–615.
Uniform Determination of Death Act, 12 Uniform Laws Annotated (U.L.A.) 589 (West 1993 and West Supp. 1997).
Wijdicks EF. Determining brain death in adults. *Neurology.* 1995;45:1003–1011.
Wijdicks EF. The diagnosis of brain death. *N Engl J Med.* 2001;344:1215–1221.

Wijdicks EFM, ed. *Brain Death.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

[1] *Nota del revisor:* en España, alrededor de 20 000 personas ingresan cada año en los hospitales por traumatismo craneoencefálico.

[2] *Nota del revisor:* en España, cada año ingresan en los hospitales casi 1 000 pacientes con lesiones traumáticas de la médula espinal.

2 EPILEPSIA

Edward B. Bromfield y Barbara A. Dworetzky*

INTRODUCCIÓN

Historia

1. El término «epilepsia» procede del término griego *epilepsia,* que significa coger o agarrar.

2. Se menciona en textos babilonios y egipcios con una antigüedad de más de 2 500 años. Pueden leerse descripciones detalladas en «Sobre la enfermedad sagrada», atribuida a Hipócrates en el siglo V a.C. El uso del adjetivo «sagrada» posiblemente pretendía ser irónico, ya que se considera que Hipócrates quería sustituir las explicaciones sobrenaturales iniciales de la epilepsia por una explicación natural basada en la función cerebral.

3. Finales del siglo XIX:

- **a.** Jakson: modelo de crisis focal que se inicia como un aura y progresa a crisis psicomotora o convulsiva, y uso de los síntomas de aura para localizar el inicio de la crisis en la sustancia gris del cerebro.
- **b.** Gowers: descripciones detalladas de los síndromes epilépticos y trastornos relacionados; concepto de que las «crisis engendran crisis».

4. Mediados del siglo XX:

- **a.** Berger, Walter y Lennox: posibilidad de registrar el electroencefalograma (EEG) humano a partir del cuero cabelludo y de correlacionarlo con la epilepsia.
- **b.** Penfield y Jasper: resección quirúrgica facilitada por la identificación del foco epiléptico a partir de las manifestaciones clínicas y la electrocorticografía (ECG registrado en la superficie cerebral) y la identificación de las regiones corticales funcionales mediante electroestimulación cortical.
- **c.** Merritt y Putnam: demostración de las propiedades antiepilépticas de la fenitoína mediante un modelo animal de crisis epilépticas.
- **d.** Gastau: avances en la clasificación sindrómica y el tratamiento.

5. Finales del siglo XX:

- **a.** Uso generalizado de vídeo y trazados EEG, que permiten establecer correlaciones exactas entre el EEG y la conducta.
- **b.** Técnicas de neuroimagen que permiten la visualización de las lesiones que originan las crisis y que facilitan el tratamiento quirúrgico de la epilepsia.
- **c.** Desarrollo de numerosos antiepilépticos nuevos mediante estudios y síntesis a partir del conocimiento de los mecanismos de las crisis.
- **d.** Aparición de la epileptología como especialidad definida dentro de la neurología, y diseño de programas integrales para el tratamiento de la epilepsia, incluida la vigilancia a largo plazo y la cirugía de la epilepsia.

6. Siglo XXI:

a. Identificación de las bases genéticas de muchas epilepsias sindrómicas.

b. Técnicas de estimulación implantables (p. ej., estimulación del nervio vago) para la epilepsia resistente al tratamiento.

*Fallecido.

Definiciones

1. Crisis: manifestación clínica de una descarga eléctrica anómala, excesiva e hipersincrónica de una población de neuronas corticales.

2. Epilepsia: trastorno cerebral caracterizado por crisis recurrentes que no están causadas por lesiones sistémicas ni neurológicas.

3. Síndrome epiléptico: tipo concreto de epilepsia, con frecuencia tiene unas causas, unas manifestaciones clínicas y un pronóstico específicos.

4. Aura: primera parte de una crisis y habitualmente la única experiencia que recuerda el paciente.

5. Convulsiones: manifestaciones motoras de una crisis, que normalmente consisten en movimientos rítmicos tónicos seguidos de movimientos y posturas clónicos.

6. Período postictal: tiempo transcurrido entre el final de la crisis y la recuperación del estado inicial.

7. Estado epiléptico (EE): 30 min (o más) de crisis continuas o recurrentes sin recuperación.

Clasificación

Tipos de crisis

Los principales tipos de crisis son: *a)* crisis parciales o «focales», que se presupone que se originan en un lóbulo o hemisferio especificable del cerebro, y *b)* crisis generalizadas, que aparecen simultáneamente por toda la corteza, o como mínimo en zonas extensas de ambos hemisferios. Se hace una distinción adicional entre: *c)* crisis simples, que se caracterizan porque se conserva una consciencia normal durante todo el episodio, y *d)* crisis complejas, caracterizadas por una alteración de la consciencia, incluidos estados de confusión, alteraciones de la conducta y ausencia de respuesta.

A continuación se muestra una versión simplificada del sistema de clasificación de las

crisis epilépticas de la International League against Epilepsy (ILAE) de 1981:

1. Crisis parciales (crisis de inicio local).

- **a.** Crisis parciales simples: sin alteración de la consciencia; todas excepto las que van acompañadas de manifestaciones motoras se sufren como un fenómeno psíquico o sensitivo subjetivo. Duración habitual de 5 s a 30 s; el patrón EEG puede poner de manifiesto descargas rítmicas focales o unilaterales.
  - **1)** Motoras (p. ej., posturas distónicas o tónicas o sacudidas clónicas localizadas).
  - **2)** Somatosensitivas o sensitivas especiales (p. ej., hormigueo localizado, luces intermitentes, olor desagradable).
  - **3)** Neurovegetativas (p. ej., malestar epigástrico ascendente).
  - **4)** Psíquico-cognitivas (p. ej., sensación de que una experiencia ya ha ocurrido antes [ya visto], sensación de que algo familiar es nuevo [nunca visto], miedo no provocado).
- **b.** Crisis parciales complejas (CPC): alteración o pérdida de la consciencia; frecuentemente comprenden movimientos repetitivos que parecen automáticos, denominados «automatismos» (origen del término utilizado antiguamente, «crisis psicomotoras»). La duración habitual es de 30 s a 180 s; patrón EEG: habitualmente, descarga rítmica bilateral, pero frecuentemente con inicio focal o unilateral.
  - **1)** CPC que se inician como una crisis parcial simple (v. apartado 1.a., antes).
  - **2)** CPC con alteración de la consciencia al inicio de la crisis.
- **c.** Crisis parciales secundariamente generalizadas: crisis parcial que evoluciona a pérdida de consciencia con posturas tónicas bilaterales seguidas de contracciones clónicas; estas últimas se enlentecen gradualmente antes de detenerse. La duración habitual es de 50 s a 120 s tras la crisis parcial inicial; patrón EEG: descarga rítmica focal o bilateral antes de la generalización, luego polipuntas generalizadas habitualmente ocultas por artefactos musculares causados por el inicio de la fase tónica, que progresan a salvas de polipuntas y a artefacto muscular cuando aparecen las sacudidas clónicas.

2. Crisis generalizadas (bilateralmente simétricas y sin inicio focal), incluidas las crisis tónico-clónicas (gran mal): casi siempre complejas por definición debido a la pérdida de consciencia o a la alteración de la consciencia de forma simultánea.

- **a.** Crisis de ausencia típicas (pequeño mal): interrupción de la actividad conductual, con mirada fija y actividad motora leve (p. ej., parpadeo); duración habitual de 5 s a 10 s, rara vez hasta 30 s, las crisis de ausencia más prolongadas pueden ir acompañadas de automatismos; patrón EEG de complejos punta-onda generalizados de 3 Hz (rara vez hasta 6 Hz).
- **b.** Crisis de ausencia atípicas: comparadas con la crisis de ausencia típica, con frecuencia interrupción y recuperación de la conducta menos completa, pero más prolongada y gradual; patrón EEG de complejos punta-onda lentos (1,5-2,5

Hz).

c. Mioclónicas: sacudida breve y brusca de los músculos a ambos lados del cuerpo; duración inferior a 1 s; patrón EEG de complejos generalizados de polipunta-onda.

d. Clónicas: serie de sacudidas mioclónicas; duración variable; patrón EEG de sacudidas mioclónicas repetidas.

e. Tónicas: rigidez o contracción en una postura fija, con frecuencia con abducción de los hombros y flexión parcial de los codos; duración habitual de 10 s a 20 s, pero con frecuencia se agrupan; patrón EEG de polipuntas rápidas difusas, con frecuencia tras una onda lenta.

f. Crisis tónico-clónicas (gran mal, convulsión): secuencia estereotipada de rigidez bilateral seguido de contracciones clónicas; duración habitual de 50 s a 120 s; patrón EEG de polipuntas de baja amplitud que aumentan de amplitud hasta quedar ocultas por artefactos musculares, luego salvas que corresponden a sacudidas clónicas

g. Atónicas: pérdida súbita del tono postural, normalmente con alteración de la consciencia; duración de 5 s a 30 s; patrón EEG de puntas rápidas de bajo voltaje tras una onda lenta, o complejos de punta/polipunta-onda lenta.

3. Crisis epilépticas *no clasificadas* (normalmente debido a datos insuficientes).

Síndromes epilépticos

1. Los síndromes epilépticos se clasifican predominantemente por el tipo de crisis (parcial o generalizada) y por la causa subyacente de la epilepsia.

2. La epilepsia se denomina «idiopática» si hay función neurológica interictal normal y capacidad mental, lo que habitualmente comporta una predisposición genética a las crisis.

3. La epilepsia es «sintomática» si las crisis son consecuencia de una afección subyacente (p. ej., lesión cerebral, malformación cortical o metabolopatía congénita).

4. Si existe una presunta causa que no puede detectarse, el proceso se denomina «criptógeno».

5. En la tabla 2-1 se enumeran varios de los síndromes epilépticos comunes.

Epidemiología

1. Las crisis tienen una incidencia acumulada de por vida del 9% al 10% (3-4%, crisis febriles; 3%, otras crisis sintomáticas agudas; 2-3%, crisis epilépticas) en casi todas las poblaciones.

2. La incidencia de epilepsia es de 30/100 000 a 50/100 000; incidencia acumulada, del 2% al 3% a los 75 años de edad; prevalencia del 0,5% al 0,8%.

3. Existe un patrón de incidencia bimodal tanto para las crisis como para la epilepsia, con el índice más alto en el primer año de vida y un nuevo aumento después de los 60 años.

FISIOPATOLOGÍA

La descarga neuronal hipersincrónica que caracteriza una crisis es el resultado de un desequilibrio entre la excitación y la inhibición. Las epilepsias genéticas habitualmente afectan a la estructura y la función de los receptores de neurotransmisores y sus canales iónicos asociados. Se desconocen los mecanismos por los cuales las lesiones corticales producen epilepsia, pero probablemente estén relacionados con alteraciones de la función y la conectividad de las neuronas excitadoras e inhibidoras situadas en los márgenes de la lesión.

TABLA 2-1 **Clasificación modificada de los síndromes epilépticos de la International League Against Epilepsy**

Epilepsias relacionadas con la localización (parciales, focales)

1. Idiopáticas:
   Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales
   Epilepsia de la infancia con paroxismos occipitales
2. Sintomáticas:
   Epilepsia parcial continua crónica progresiva de la infancia (encefalitis de Rasmussen)
3. Sintomáticas o criptógenas:
   Epilepsias de los lóbulos temporal, frontal, parietal u occipital

Epilepsias generalizadas

1. Idiopáticas:
   Convulsiones neonatales familiares benignas
   Epilepsia mioclónica benigna de la infancia
   Epilepsia con ausencias de la infancia
   Epilepsia con ausencias juvenil
   Epilepsia mioclónica juvenil
2. Epilepsias criptógenas o sintomáticas:
   Síndrome de West (espasmos infantiles)
   Síndrome de Lennox-Gastaut
3. Síndromes exógenos
   Convulsiones febriles
   Relacionados con alcohol/fármacos
   Eclampsia
   Epilepsia con modos específicos de presentación (epilepsias reflejas)

Mecanismos fisiológicos

1. Celulares: alteraciones de la distribución o de la función de los canales iónicos, o de la síntesis, metabolismo o captación de los neurotransmisores.

2. Extracelulares: alteraciones del medio iónico (mediadas en parte por los neurogliocitos).

3. De red: alteraciones de la organización sináptica; alteraciones del número o la función de las poblaciones de neuronas inhibidoras o excitadoras. Hay indicios de que las crisis de ausencia son el resultado de la alteración en la red talamocortical que subyace a la generación de husos de sueño.

Mecanismos moleculares

1. Principal neurotransmisor inhibidor: ácido γ-aminobutírico (GABA), que es una clase pleomórfica de receptores vinculados al canal de cloruro, cuya activación hiperpolariza las neuronas.
2. Principal neurotransmisor excitador: el glutamato actúa a través de varios receptores inotrópicos (creando poros iónicos), que con frecuencia se dividen en tres grupos basándose en agonistas experimentales (*N*-metil-D-aspartato [NMDA], AMPA y ácido kaínico). El glutamato también actúa sobre los receptores metabotrópicos, que afectan a los procesos intracelulares más lentamente por medio de las proteínas G.

Genética

1. La opinión actual es que un conjunto de genes y polimorfismos, que codifican principalmente los receptores de neurotransmisores y sus canales iónicos asociados, determinan el «umbral convulsivo» de una persona. Este umbral influye en la probabilidad de que un individuo desarrolle epilepsia tras una lesión cerebral o debido a un trastorno sistémico o neurológico.
2. También existen síndromes mendelianos infrecuentes con mutaciones que afectan a receptores o canales de vital importancia (p. ej., epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante y el receptor nicotínico de acetilcolina, familias con epilepsia mioclónica juvenil [EMJ] con mutaciones en el gen *GABR1*).
3. Es probable que los síndromes epilépticos comunes (epilepsia con ausencias de la infancia [EAI] y la mayoría de los casos de EMJ) se deban a la acción de un pequeño número de genes.
4. Las metabolopatías congénitas o las alteraciones congénitas del desarrollo cerebral que con frecuencia van acompañadas de epilepsia también pueden tener una base mendeliana (p. ej., esclerosis tuberosa, síndromes lisencefálicos).

PRONÓSTICO

Evolución natural

1. Una crisis única no provocada tiene un índice de recidiva a los 2 años del 23% al 71%. El índice de recidiva después de la segunda crisis es del 73%; los factores de riesgo de recidiva comprenden antecedentes familiares de epilepsia, o una exploración neurológica, dismorfismos somáticos, estudios de imagen o un EEG anómalos. Las crisis recurrentes y la presencia de algunas de estas características adicionales conllevan el diagnóstico de epilepsia.
2. Los síndromes epilépticos que aparecen durante la infancia y que remiten espontáneamente son numerosos (p. ej., epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales [EBIPCT], epilepsia con ausencias de la infancia [EAI]).
3. Los síndromes idiopáticos (p. ej., epilepsia mioclónica juvenil [EMJ], epilepsia con ausencias juvenil [EAJ]) y los casos sintomáticos que aparecen durante la juventud tienen menor probabilidad de remitir.
4. Aunque la mayoría de las epilepsias que responden inicialmente al tratamiento farmacológico están controladas, no existen indicios de que el tratamiento precoz modifique la evolución natural.

Respuesta al tratamiento farmacológico

1. Aproximadamente la mitad (58% si son idiopáticos, 44% si son sintomáticos o criptógenos) de los casos nuevos responde al primer fármaco que se tolera bien.
2. Los pacientes que siguen teniendo crisis a pesar de recibir un tratamiento adecuado con un fármaco tienen tan sólo una probabilidad del 10% al 30% de conseguir una respuesta completa con otro fármaco, y con frecuencia se prescriben múltiples fármacos (v. más adelante).

Tratamiento no farmacológico

1. Dieta cetógena.
    a. Una dieta rica en grasas que provoca alteraciones metabólicas que imitan el hambre puede reducir notablemente las crisis en el 30% al 50% de los niños con distintos tipos de crisis (normalmente síndromes epilépticos generalizados criptógenos o sintomáticos).
    b. Los riesgos de la dieta a corto plazo comprenden pérdida de peso, cálculos renales, acidosis, anemia hemolítica, letargo y valores elevados en las pruebas de función hepática; normalmente, el tratamiento se inicia en el hospital y se mantiene con la asistencia de un dietista.

c. Hay mucha menos información disponible acerca de la viabilidad, la eficacia y la seguridad a largo plazo en el adulto de la dieta cetógena o dietas menos restrictivas ricas en grasas y bajas en hidratos de carbono.

2. Resección quirúrgica.

a. Hay que sopesar la resección del foco epiléptico en los pacientes resistentes al tratamiento farmacológico que tienen un foco de crisis identificable (epilepsia relacionada con la localización).

b. En candidatos seleccionados de manera apropiada, los índices de ausencia de crisis a largo plazo oscilan entre el 60% y el 80%. El mejor pronóstico lo tienen los pacientes con lesiones estructurales, incluso sutiles, especialmente esclerosis temporal mesial.

3. Procedimientos paliativos.

a. En los pacientes que no son candidatos para el tratamiento quirúrgico, se ha demostrado que varios procedimientos ofrecen efectos beneficiosos que merecen la pena en muchos casos, aunque la remisión completa de las crisis sólo se consigue en unos pocos.

b. Estas intervenciones comprenden procedimientos de desconexión como la callostomía (sección de las comisuras interhemisféricas mayores, con frecuencia los dos tercios anteriores del cuerpo calloso), transecciones subpiales múltiples (cortes longitudinales poco profundos que se supone interrumpen las conexiones corticocorticales, pero que dejan intactas las fibras descendentes necesarias para conservar la función) o la implantación de un estimulador del nervio vago (ENV).

c. El ENV, que envía estímulos controlables a intervalos programables al nervio vago izquierdo, reduce en un 50% la frecuencia de las crisis en el 25% al 45% de los pacientes. Es muy apropiado para los pacientes de 12 años o mayores que tienen crisis parciales, pero pacientes más jóvenes y los que tienen epilepsia generalizada también pueden responder positivamente.

d. La neuroestimulación de los núcleos de sustancia gris profundos, como el núcleo anterior del tálamo, ha tenido ciertos resultados positivos, con una reducción de las crisis del 35% al 76%.

4. Terapias complementarias y alternativas: se están investigando actividades como las técnicas de relajación, el yoga o el ejercicio, al igual que algunos remedios herbarios y alimentos enriquecidos. Aunque algunas de estas opciones pueden resultar beneficiosas, y parece que las técnicas de relajación y afines son seguras, hay que tener mucho cuidado con los preparados herbarios, ya que algunos tienen efectos potencialmente perjudiciales (entre ellos la reducción del umbral convulsivo) o pueden interactuar con los antiepilépticos.

Retirada de la medicación

1. En general, en los pacientes que no han sufrido crisis durante al menos 2 años, puede sopesarse la retirada de la medicación, previendo que tendrá lugar una recidiva en el 20% al 40% de los casos.

2. Los pacientes que sólo tenían un tipo de crisis, que respondió rápidamente y se mantuvo controlada durante muchos años con dosis moderadas de un fármaco, son los que tienen el mejor pronóstico, especialmente si las exploraciones neurológicas, los estudios de imagen y el EEG son normales. Incluso un pequeño riesgo de recidiva puede ser inaceptable para personas con ciertos estilos de vida o profesiones en las que una pérdida de consciencia breve puede suponer consecuencias graves.

3. Los síndromes epilépticos específicos, como la EBIPCT o la EMJ, confieren un riesgo de recidiva distinto del que indican las estadísticas generales que se han citado en el punto 1 de esta lista.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

1. Los episodios transitorios que imitan crisis parciales o generalizadas comprenden:

- **a.** Síncope, especialmente «síncope convulsivo» con sacudidas clónicas o extensión tónica con palidez después de que el paciente se haya caído al suelo.
- **b.** Migraña (migraña con aura o basilar).
- **c.** Accidente isquémico transitorio ([AIT]; carotídeo o vertebrobasilar, especialmente el síndrome carotídeo poco frecuente de AIT con «sacudidas de las extremidades»).
- **d.** Trastornos del movimiento (temblor, mioclono no epiléptico, discinesia).
- **e.** Trastornos del sueño (concretamente síndrome de narcolepsia-cataplexia y sonambulismo).
- **f.** Alteraciones tóxico-metabólicas (distintas de las que pueden provocar crisis), especialmente con temblor o asterixis.
- **g.** Trastornos psiquiátricos (estados disociativos, crisis psicógenas no epilépticas o seudocrisis, crisis de angustia).

Evaluación

1. Anamnesis: lesión o enfermedad cerebral grave reciente o antigua; privación del sueño o fiebre; existencia, naturaleza y duración del aura, y si el episodio completo o el aura ya se había experimentado antes; relatos de testigos que comprenden el nivel de respuesta, las manifestaciones motoras, la duración del episodio y la recuperación; evaluación por parte del paciente y del testigo de la fase poscrítica, especialmente síntomas focales, incontinencia, mordedura de la boca/lengua, mialgias, etc.

2. Exploración física: estado mental, signos focales, signos de infección o traumatismo.

3. Pruebas analíticas: electrólitos, calcio, magnesio, glucosa, pruebas de la función renal y hepática, análisis toxicológico, hemograma completo y creatina fosfocinasa (CPK).

4. Pruebas complementarias: estudios de neuroimagen (se prefiere la resonancia magnética [RM] a la tomografía computarizada [TC]); EEG (en cuanto esté disponible), y punción lumbar si se sospecha una posible infección.

TRATAMIENTO

Fármacos antiepilépticos

1. Principios de uso:

- **a.** Las diferencias en la eficacia entre fármacos son menores que las diferencias en la farmacocinética, las interacciones farmacológicas, los efectos adversos y el coste.
- **b.** Varios fármacos actúan más o menos del mismo modo en cualquier tipo de crisis clínica.
- **c.** A menos que sea imprescindible un efecto terapéutico rápido, elegir una dosis inicial baja y un ajuste al alza lento. Esto es especialmente importante cuando se trata a ancianos, a personas frágiles o con enfermedades médicas.
- **d.** En general, aumentar la dosis hasta que, tras un período de observación adecuado, se demuestre que las crisis están controladas o hasta que aparezcan efectos secundarios relacionados con la dosis. En este último caso, reducir la dosis a la dosis anterior y vigilar la respuesta. Si no se controlan las crisis, hay que añadir otro antiepiléptico apropiado y ajustar la dosis, normalmente retirando el primer fármaco de manera gradual al mismo tiempo (es decir, el tratamiento con un único fármaco –monoterapia– siempre es preferible al tratamiento con varios, a menos que no haya otra alternativa).
- **e.** A veces, el aumento de la dosis se traduce en un aumento del número de crisis. La dosis ha de reducirse y el fármaco debe sustituirse por otro antiepiléptico.
- **f.** El uso de un fármaco con una indicación no aprobada formalmente es justificable si los antiepilépticos autorizados no tienen éxito o el riesgo parece menor que con el antiepiléptico autorizado.
- **g.** Las interacciones farmacológicas más frecuentes de los antiepilépticos se basan en la inducción o, con menor frecuencia, la inhibición, del sistema de las oxidasas de función mixta o las enzimas del citocromo P450 hepáticas. También originan otras interacciones que afectan a las vías de la glucuronidación. Como grupo, los antiguos antiepilépticos tienen unos efectos mucho más potentes sobre estos sistemas que los nuevos antiepilépticos, aunque algunos de estos últimos son sustratos cuyo metabolismo es afectado por la adición o la retirada de los antiguos fármacos.
- **h.** Las concentraciones séricas (plasmáticas) de los fármacos pueden ser útiles para verificar el cumplimiento o para establecer un objetivo inicial para los pacientes con crisis infrecuentes, pero si se utilizan mecánicamente como una guía para la dosificación pueden ser un obstáculo en lugar de una ayuda para alcanzar el objetivo de tratamiento: ausencia de crisis y de efectos secundarios (y, al final, optimización de la calidad de vida). Incluso en el caso de los antiguos

antiepilépticos, los intervalos terapéuticos publicados tienen una base científica limitada y las personas pueden presentar respuestas terapéuticas o efectos adversos por debajo o por encima de este intervalo. Los intervalos terapéuticos de los nuevos antiepilépticos son todavía más provisionales, pero se incluyen en este capítulo con el fin de facilitar información completa.

2. Antiepilépticos específicos: los fármacos comunes para las crisis se clasifican de varias maneras. Las clasificaciones basadas en el mecanismo bioquímico son lógicas, pero tienen una utilidad clínica limitada por el hecho de que varios fármacos actúan a través de más de un mecanismo y, en muchos casos, éstos no se comprenden bien. Resulta más útil agrupar los fármacos según su espectro de acción para tipos específicos de crisis:

a. El primer y más amplio grupo de antiepilépticos es eficaz contra las crisis parciales, incluidos los tipos simples y complejos además de las crisis secundariamente generalizadas. La mayoría de estos fármacos, por no decir todos, también evitan las crisis tónico-clónicas de generalización primaria; no obstante, no son eficaces contra otros tipos de crisis generalizadas (entre ellas las crisis de ausencia y mioclónicas) y, de hecho, pueden empeorarlas. Los fármacos de esta clase comprenden la carbamazepina, la fenitoína, el fenobarbital, la primidona, la gabapentina, la oxcarbazepina, la tiagabina y la pregabalina.

b. El segundo grupo son los antiepilépticos de «amplio espectro» con actividad contra distintas crisis generalizadas y parciales. El fármaco más conocido que presenta esta característica es el valproato. Se ha atribuido un amplio espectro parecido a algunos fármacos nuevos, como la lamotrigina, el topiramato, el levetiracetam, la zonisamida, el felbamato y el antiguo fármaco metosuximida, además de los recientemente aprobados lacosamida y rufinamida.

c. El tercer grupo comprende fármacos que no encajan fácilmente en las categorías anteriores, entre ellos la etosuximida, un antiepiléptico de espectro estrecho con eficacia probada sólo contra las crisis de ausencia generalizadas típicas. (Curiosamente, la metosuximida, un fármaco íntimamente relacionado con la etosuximida, tiene un espectro más amplio y es eficaz también contra las crisis parciales.) Hay otros fármacos complementarios utilizados con menor frecuencia que, sin ser antiepilépticos en sentido estricto, tienen aplicaciones especiales, como la acetazolamida, la corticotropina (ACTH) para los espasmos infantiles, la piridoxina y quizás el alopurinol.

d. Finalmente, hay fármacos que se utilizan en los grupos de crisis y el estado epiléptico, las crisis relacionadas con el alcohol y las crisis relacionadas con otras drogas y fármacos. Éstos comprenden las benzodiazepinas, la fosfenitoína, el midazolam, el propofol y anestésicos por vía intravenosa, sublingual y rectal.

Fármacos para las crisis parciales y tónico-clónicas

Carbamazepina

1. Ventajas: se considera el fármaco de elección para las crisis parciales y tónico-clónicas; los médicos están familiarizados con el fármaco[1].

2. Inconvenientes: necesidad de ajustar la dosis lentamente para evitar efectos adversos relacionados con la dosis, interacciones farmacocinéticas (sustrato e inductor de enzimas del citocromo P450).

3. Principales efectos adversos:

- **a.** Relacionados con la dosis: mareo, diplopía, náuseas, sedación, leucopenia leve, hiponatremia, bradiarritmias (en el anciano).
- **b.** Idiosincrásicos: exantema (incluido el síndrome de Stevens-Johnson [SSJ]), agranulocitosis, insuficiencia hepática, pancreatitis, síndrome seudolúpico.
- **c.** Crónicos: osteopenia (posiblemente evitable con la administración complementaria de vitamina D y calcio).

4. Teratogenia: comporta riesgo, incluido un riesgo del 0,5% al 1% de anomalías congénitas del tubo neural (no está claro si el folato complementario es preventivo).

5. Inicio del tratamiento y ajuste de la dosis: 100-200 mg por la noche (al acostarse) o 100 mg 2 veces/día; aumentar la dosis al cabo de 3-7 días hasta 200 mg 2 veces/día. Al cabo de 1 semana de tomar esta dosis, pueden realizarse análisis de sangre: concentración de carbamazepina, hemograma completo/fórmula leucocítica, electrólitos (Na) y quizá concentraciones de albúmina y aspartato aminotransferasa. La dosis puede aumentarse a intervalos de 3-7 días hasta obtener una concentración de 4-12 mg/l; habitualmente, la concentración vuelve a comprobarse al cabo de 4-6 semanas, ya que la autoinducción enzimática puede exigir más aumentos. Las dosis de mantenimiento habituales en los adultos son: 600-1 600 mg/día, hasta un máximo de 2 400 mg/día. En los niños, empezar con 5-10 (mg/kg)/día; dosis de mantenimiento, 15-20 (mg/kg)/día, hasta un máximo de 30 (mg/kg)/día.

[1] *Nota del revisor:* los preparados de liberación prolongada de carbamazepina no existen en España.

6. Farmacocinética: semivida de 12-20 h (más corta con inductores enzimáticos; también se produce autoinducción, con una disminución de la concentración después de 2-6 semanas de dosis estable; fijación a las proteínas plasmáticas del 70% al 80%.

7. Intervalo terapéutico habitual: 4-12 mg/l.

8. Presentaciones: marca comercial en comprimidos de 100 y 200 mg, genérico en comprimidos de 200 mg, como suspensión de 100 mg/5 ml (puede solidificarse en el caso de alimentación por sonda), genérico, 200 mg; preparados de liberación prolongada que comprenden la marca comercial en comprimidos oblongos de 100,

200 y 400 mg, y carbamazepina en cápsulas de 200 y 300 mg (marca comercial o genérico en comprimidos de 200 y 400 mg*).

Oxcarbazepina

1. Ventajas: ajuste de la dosis más rápido que con la carbamazepina; administración, 2 veces/día; interacciones leves; no se conocen efectos adversos hepáticos ni hematológicos; aprobada como monoterapia inicial para crisis parciales.
2. Inconvenientes: efectos relacionados con la dosis similares a los de la carbamazepina; aunque induce enzimas del citocromo P450 sólo débilmente, puede disminuir las concentraciones hormonales (p. ej., anticonceptivos).
3. Comentario: químicamente muy parecido a la carbamazepina, pero no se convierte en metabolito de epóxido, lo que explica muchos de los efectos adversos de la carbamazepina.
4. Principales efectos adversos:
   a. Relacionados con la dosis: mareo, diplopía, hiponatremia, somnolencia, ataxia y molestias digestivas.
   b. Idiosincrásicos: exantema (reactividad cruzada del 25% con la carbamazepina).
   c. Crónicos: no se conocen.
5. Teratogenia: se desconoce (la ausencia de metabolito de epóxido puede ser una ventaja frente a la carbamazepina).
6. Inicio del tratamiento y ajuste de la dosis: adultos, 150-300 mg 2 veces/día; aumentar en 300-600 mg cada 1-2 semanas hasta alcanzar el objetivo de 1 200-2 400 mg/día; niños (mayores de 4 años), 8-10 (mg/kg)/día con ajuste a 20-40 (mg/kg)/día. Nota: la conversión de carbamazepina a oxcarbazepina puede ser rápida, de 1 día a 2 semanas, en una proporción de 300 mg de oxcarbazepina por 200 mg de carbamazepina.
7. Farmacocinética: semivida de 2 h, pero se transforma en un monohidroxi-derivado (MHD) activo con una semivida de 8-10 h; fijación a las proteínas plasmáticas, 40%.
8. Intervalo de tratamiento: 10-35 mg/l (MHD).
9. Presentaciones: marca comercial o genérico en comprimidos de 150, 300 y 600 mg; jarabe de 300 mg/5 ml.

Fenitoína

1. Ventajas: posiblemente un fármaco de elección para las crisis parciales y tónico-clónicas, aunque se utiliza menos en Europa que en Estados Unidos; los médicos están familiarizados con el fármaco y tiene una larga tradición en medicina; larga duración de la acción, especialmente con los preparados de liberación prolongada (normalmente se administra 2 veces/día, pero puede administrarse cada día);

opciones de dosis de carga parenteral. En general, es eficaz contra las crisis tónicas y tónico-clónicas generalizadas, aunque no contra las crisis de ausencia o mioclónicas.

2. Inconvenientes: a medida que la dosis de fenitoína aumenta, las concentraciones plasmáticas aumentan de manera desproporcionada debido a la saturación de la vía metabólica, lo que se denomina cinética no lineal o de orden cero; interacciones farmacocinéticas (potente inductor de enzimas del citocromo P450); efectos adversos estéticos crónicos y otros.

3. Principales efectos adversos:

- **a.** Relacionados con la dosis: mareo, ataxia, diplopía y náuseas.
- **b.** Idiosincrásicos: exantema, incluido SSJ; discrasias hematológicas; insuficiencia hepática y síndrome seudolúpico.
- **c.** Crónicos: hiperplasia gingival, hirsutismo, osteopenia, seudolinfoma y, discutiblemente, linfoma y degeneración cerebelosa.

4. Teratogenia: sí.

* Preparados disponibles en España.

5. Inicio del tratamiento y ajuste de la dosis. Adultos: en situaciones no urgentes, la dosis de carga puede ser oral; pueden tomarse 2 dosis de 500 mg o 3 dosis de 300 mg con 4-6 h de diferencia. La dosis de carga parenteral puede administrarse por vía intravenosa (i.v.) (15-20 mg/kg para el EE, no más de 50 mg/min). Cuando no es necesaria una dosis de carga, es posible administrar una dosis de mantenimiento aproximada de 300-400 mg/día, normalmente dividida en 2 tomas, con la comprobación de las concentraciones plasmáticas al cabo de 1-2 semanas. Debido a la cinética de orden cero, los incrementos deben ser proporcionalmente menores a medida que aumenta la concentración; por ejemplo, si la concentración plasmática en equilibrio estacionario con la dosis de 300 mg/día es de 12 mg/l, entonces una dosis de 330 mg/día (in incremento del 10%) puede ser suficiente para aumentar la concentración hasta 18 mg/l (un incremento del 50%). Población pediátrica: 4-5 (mg/kg)/día hasta un máximo de 8 mg/kg o más según la concentración plasmática.

6. Farmacocinética: la semivida depende de la concentración sérica y es más larga con concentraciones altas, por ejemplo, 20-30 h para el intervalo terapéutico habitual; fijación a las proteínas plasmáticas: 90% (menor con insuficiencia renal o hipoalbuminemia).

7. Intervalo habitual: 10-20 mg/l (posiblemente 5-25 mg/l).

8. Presentaciones: marca comercial en comprimidos de 50 mg, marca comercial y genérico en cápsulas de liberación prolongada de 30 y 100 mg, y suspensión de 125 mg/5 ml (debe mezclarse correctamente en el frasco); marca comercial en cápsulas de 200 y 300 mg. Se utiliza fosfenitoína para administrar una dosis de carga i.v. rápida

(marca comercial y genérico en cápsulas de 100 mg y ampollas de 250 mg para uso i.v.*).

Gabapentina

1. Ventajas: ajuste rápido de la dosis, se tolera relativamente bien, ausencia de interacciones farmacológicas, usos adicionales (dolor neuropático).
2. Inconvenientes: se recomienda la administración 3 o 4 veces/día (aunque puede administrarse 2 veces/día); se percibe como menos eficaz que otros antiepilépticos, aunque los datos son contradictorios.
3. Principales efectos adversos:
   - **a.** Relacionados con la dosis: sedación, mareo y ataxia.
   - **b.** Idiosincrásicos: aumento de peso, exantema (raro), alteraciones del comportamiento en los niños y mioclono.
   - **c.** Crónicos: no se conocen.
4. Teratogenia: se desconoce.
5. Inicio del tratamiento y ajuste de la dosis: 300 mg al acostarse y aumentar en 300 mg cada 1-7 días hasta alcanzar 1 800-3 600 mg/día; en los ancianos, 100 mg al acostarse o 2 veces/día y aumentar en incrementos de 100-200 mg; población pediátrica (mayores de 3 años), 10-20 (mg/kg)/día y aumentar hasta alcanzar 30-60 (mg/kg)/día.
6. Farmacocinética: semivida, 5-7 h (pero la cinética cerebral probablemente es más lenta); fijación a las proteínas plasmáticas, nula.
7. Intervalo de tratamiento: 4-16 mg/l.
8. Presentaciones: marca comercial o genérico en cápsulas de 100, 300 y 400 mg; comprimidos de 600 y 800 mg; solución de 250 mg/5 ml[2].

Pregabalina

1. Ventajas: sin interacciones farmacocinéticas; aplicaciones adicionales (dolor neuropático).
2. Inconvenientes: ajuste relativamente lento de la dosis debido a sedación.
3. Principales efectos adversos:
   - **a.** Relacionados con la dosis: sedación (puede potenciar los efectos del etanol y las benzodiazepinas), mareo y ataxia.
   - **b.** Idiosincrásicos: aumento de peso, exantema (infrecuente) y mioclono.
   - **c.** Crónicos: no se conocen.
4. Teratogenia: se desconoce.
5. Inicio del tratamiento y ajuste de la dosis: 75-100 mg al acostarse y aumentar en una

cantidad parecida cada 1-2 semanas hasta alcanzar 300-600 mg/día; modificar si hay deterioro renal.

6. Farmacocinética: semivida, 4-7 h (pero la cinética cerebral probablemente sea más lenta); fijación a las proteínas plasmáticas, nula.

* Preparados disponibles en España.

[2] *Nota del revisor:* en España no existen las cápsulas de 100 mg.

7. Intervalo de tratamiento provisional: 4-16 mg/l.

8. Presentaciones: cápsulas de 25, 50, 75, 100, 150, 200, 225 y 300 mg (cápsulas de 25, 50, 75, 150 y 300 mg*).

Tiagabina

1. Ventajas: puede tener efectos antiansiolíticos o analgésicos; a veces es posible administrarla 2 veces/día.

2. Inconvenientes: sedante; riesgo de EE no convulsivo; inducción de enzimas del citocromo P450.

3. Principales efectos adversos:

- **a.** Relacionados con la dosis: mareo, somnolencia, náuseas y enlentecimiento cognitivo.
- **b.** Idiosincrásicos: exantema, alteraciones del estado de ánimo, EE no convulsivo generalizado (dosis iguales o superiores a 48 mg/día).
- **c.** Crónicos: se desconocen.

4. Teratogenia: se desconoce.

5. Inicio del tratamiento y ajuste de la dosis: 2-8 mg/día y aumentar en 2-8 mg/día a intervalos semanales hasta alcanzar 24-56 mg/día en 2-4 dosis; población pediátrica (mayores de 12 años): 4 mg/día y aumentar en 4 mg/semana hasta alcanzar 20-32 mg/día (5 mg/día y aumentar en 5 mg/día a intervalos semanales hasta alcanzar un máximo de 50 mg/día en 2-4 dosis; para la población pediátrica, mayores de 12 años, 5 mg/día y aumentar en 5 mg/semana hasta alcanzar un máximo de 30 mg/día**).

6. Farmacocinética: semivida, 4-9 h; fijación a las proteínas plasmáticas, 96%.

7. Intervalo terapéutico provisional: 0,1-0,3 mg/l.

8. Presentaciones: marca comercial en comprimidos recubiertos de 2, 4, 12, 16 y 20 mg (marca comercial en comprimidos recubiertos de 5, 10 y 15 mg*).

Fenobarbital

1. Ventajas: semivida prolongada (administración diaria), barato.
2. Inconvenientes: somnolencia, efectos secundarios cognitivos y conductuales, interacciones (inductor de enzimas del citocromo P450).
3. Principales efectos adversos:
   a. Relacionados con la dosis: sedación, depresión y deterioro cognitivo.
   b. Idiosincrásicos: exantema, hiperactividad (niños), insuficiencia hepática (infrecuente) y anemia aplásica (infrecuente).
   c. Crónicos: osteoporosis y trastornos del tejido conjuntivo (p. ej., hombro rígido).
4. Teratogenia: sí.
5. Inicio del tratamiento y ajuste de la dosis: 90-250 mg/día, pueden administrarse dosis de carga i.v. de hasta 20 mg/kg (100 mg/h para el EE), pero la sedación es generalizada; comprobar las concentraciones plasmáticas en equilibrio estacionario al cabo de 2-3 semanas (4-5 semanas en presencia de valproato); población pediátrica, 2-7 (mg/kg)/día.
6. Farmacocinética: semivida, 72-168 h (menos en los niños; más cuando se administra con valproato).
7. Intervalo de tratamiento habitual: 10-40 mg/l.
8. Presentaciones: comprimidos de 15, 30, 60 (o 62,5) y 100 mg; suspensión de 15-20 mg/ 5 ml; parenteral, 30, 60 y 130 mg/ml (comprimidos de 50 y 100 mg; ampollas para uso parenteral de 200 mg*).

Primidona

1. Ventajas: el compuesto original puede tener una eficacia mayor que el metabolito del fenobarbital, como mínimo contra las crisis mioclónicas; eficaz contra el temblor en dosis bajas.
2. Inconvenientes: posiblemente más sedante que el fenobarbital solo; debe tomarse en dosis fraccionadas, normalmente 3 o 4 veces/día; potente inductor de enzimas del citocromo P450.
3. Comentario: se metaboliza en fenobarbital.
4. Principales efectos adversos:
   a. Relacionados con la dosis: los mismos que el fenobarbital.

* Preparados disponibles en España.

** Tratamientos disponibles en España.

b. Idiosincrásicos: los mismos que el fenobarbital.

c. Crónicos: los mismos que el fenobarbital.

5. Teratogenia: sí.

6. Inicio del tratamiento y ajuste de la dosis: 100-125 mg al acostarse y aumentar en 125-250 mg cada 2-7 días hasta alcanzar 500-1 500 mg/día; población pediátrica, 50 mg/día y aumentar hasta 10-25 (mg/kg)/día.

7. Farmacocinética: semivida, 6-22 h (72-168 h para el metabolito del fenobarbital); los inductores de enzimas del citocromo P450 estimulan la conversión a fenobarbital.

8. Intervalo terapéutico habitual: 5-12 mg/l (10-40 mg/l para el fenobarbital).

9. Presentaciones: marca comercial y genérico en comprimidos de 50 y 250 mg; suspensión de 250 mg/5 ml (marca comercial en comprimidos de 250 mg*).

Fármacos para las crisis generalizadas

Incluidas las crisis de ausencia y mioclónicas. Estos fármacos también son eficaces contra las crisis parciales tónico-clónicas.

Valproate

1. Ventajas: los médicos están familiarizados con el fármaco, el antiepiléptico de amplio espectro más arraigado; efectos beneficiosos sobre la migraña y la enfermedad bipolar; los preparados de liberación prolongada permiten la administración 2 veces/día o posiblemente diaria.

2. Inconvenientes: efectos adversos agudos y crónicos, especialmente aumento de peso; interacciones (inhibidor de enzimas del citocromo P450, también compite por los lugares de fijación a las proteínas).

3. Principales efectos adversos:

a. Relacionados con la dosis: molestias digestivas, anorexia, temblor y trombocitopenia.

b. Idiosincrásicos: pancreatitis (hasta 1 caso por cada 200 pacientes), insuficiencia hepática (especialmente lactantes en tratamiento con diversos fármacos), estupor y coma, depresión, exantema, hiperamonemia y trombocitopenia/trombocitopatía.

c. Crónicos: aumento de peso, alopecia o alteración de la textura del cabello; posiblemente poliquistosis ovárica.

4. Teratogenia: sí, incluida una incidencia del 1% al 2% de anomalías congénitas del tubo neural.

5. Inicio del tratamiento y ajuste de la dosis: 250 mg, de 2 a 3 veces/día y aumentar en 250-500 mg/semana hasta alcanzar 750-2 000 mg/día (dosis más alta si el paciente está tomando inductores enzimáticos); población pediátrica: 10-15 (mg/kg)/día y aumentar en 5-10 (mg/kg)/semana hasta 15-30 (mg/kg)/día (máximo, 60 [mg/kg]/día).

6. Farmacocinética: semivida, 10-20 h; fijación a las proteínas plasmáticas de hasta el 95%, menos con concentraciones plasmáticas más altas; inhibidor parcial de enzimas del citocromo P450, que eleva especialmente las concentraciones de fenobarbital y lamotrigina.

7. Intervalo de tratamiento habitual: 50-120 mg/l.

8. Presentaciones: ácido valproico (marca comercial o genérico); jarabe de 250 mg/5 ml; marca comercial en comprimidos de 200 y 500 mg y comprimidos de liberación prolongada de 300 y 600 mg; marca comercial en infusión de 100 mg/5 ml (ácido valproico [marca comercial o genérico] en jarabe de 250 mg/5 ml; marca comercial en comprimidos de 200 y 500 mg, y comprimidos de liberación prolongada de 300 y 600 mg; marca comercial en infusión de 100 mg/5 ml*).

Lamotrigina

1. Ventajas: amplio espectro, incluido el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG); se tolera bien, relativamente no sedante; los datos preliminares indican seguridad durante el embarazo; aprobada como monoterapia (para crisis parciales) cuando se hace la transición a partir de un antiepiléptico que induce enzimas; administración 2 veces/día.

2. Inconvenientes: es necesario un ajuste lento de la dosis para reducir el riesgo de exantema; susceptible a la inducción enzimática.

3. Principales efectos adversos:

a. Relacionados con la dosis: mareo, ataxia, somnolencia (o insomnio).

* Preparados disponibles en España.

b. Idiosincrásicos: exantema del 5% al 10% (incluido un 0,1% de SSJ, más alto en los niños), síndrome de hipersensibilidad.

c. Crónicos: no se conocen.

4. Teratogenia: no se ha demostrado (pero los datos preliminares son favorables).

5. Inicio del tratamiento y ajuste de la dosis: difiere considerablemente en función del uso simultáneo de otros fármacos, por ejemplo, si se usa para complementar los antiepilépticos que inducen enzimas (esto es, carbamazepina, fenitoína): 50 mg/día

durante 2 semanas; luego 50 mg 2 veces/día durante 2 semanas; luego aumentar en 50-100 mg/ semana hasta alcanzar 300-500 mg/día; no obstante, con antiepilépticos no inductores (o para el tratamiento inicial con un único fármaco no autorizado), 25 mg a días alternos durante 2 semanas; luego 25 mg/día durante 2 semanas; luego aumentar en 25-50 mg cada 1-2 semanas hasta 100-300 mg/día. Población pediátrica (mayores de 2 años): con antiepilépticos que inducen enzimas, 2 (mg/kg)/día durante 2 semanas y aumentar en una cantidad parecida hasta 5-15 (mg/kg)/día; extrema precaución con el valproato, 0,1-0,2 (mg/kg)/día durante 2 semanas y aumentar en 0,5-1 (mg/kg)/día hasta 5 (mg/kg)/día.

6. Farmacocinética: sustrato del citocromo P450; semivida de unas 24 h por separado (o asociación con inductores y valproato: 15 h con inductores, 60 h con valproato y sin inductores).

7. Intervalo: 2-20 mg/l.

8. Presentaciones: marca comercial o genérico en comprimidos de 25, 100, 150 y 200 mg; comprimidos masticables dispersables de 2, 5, 10 y 25 mg; próximo lanzamiento de marca comercial de liberación prolongada (marca comercial o genérico en comprimidos masticables dispersables de 2, 5, 10, 25, 50, 100 y 200 mg*).

Topiramato

1. Ventajas: amplio espectro, incluido el SLG; a veces eficaz en bajas dosis; pérdida de peso; administración 2 veces/día.

2. Inconvenientes: es necesario un ajuste lento de la dosis para reducir al mínimo los efectos adversos sobre el sistema nervioso central (SNC); pérdida de peso; en altas dosis puede afectar a los anticonceptivos orales.

3. Principales efectos adversos:

- **a.** Relacionados con la dosis: enlentecimiento cognitivo, dificultad para encontrar las palabras, parestesias y mareo.
- **b.** Idiosincrásicos: exantema, molestias digestivas, glaucoma de ángulo estrecho e irritabilidad.
- **c.** Crónicos: cálculos renales (1-2%, menos en las mujeres), pérdida de peso.

4. Teratogenia: se desconoce.

5. Inicio del tratamiento y ajuste de la dosis: 25 mg/día y aumentar en 25 mg/día durante 1-2 semanas hasta una dosis igual o superior a 200 mg/día. Población pediátrica (>): 1-3 (mg/kg)/día y aumentar en una cantidad parecida cada 1-2 semanas hasta 5-9 (mg/kg)/día.

6. Farmacocinética: renal y hepática; es susceptible a la inducción enzimática; puede elevar ligeramente las concentraciones de fenitoína.

7. Intervalo de tratamiento: 5-20 mg/l, provisionalmente.

8. Presentaciones: marca comercial o genérico en comprimidos de 25, 100 y 200 mg;

cápsulas dispersables de 15 y 25 mg (marca comercial o genérico en comprimidos de 25, 50, 100 y 200 mg; marca comercial en cápsulas dispersables de 15, 25, 50, 100 y 200 mg*).

Levetiracetam

1. Ventajas: dosis inicial de tratamiento; eficacia, ausencia de interacciones; administración 2 veces/día.
2. Inconvenientes: irritabilidad y otros efectos psicoconductuales menos frecuentes, entre ellos depresión; el espectro amplio del efecto está menos demostrado que para otros fármacos parecidos.
3. Principales efectos adversos:
   a. Relacionados con la dosis: sedación y mareo.
   b. Idiosincrásicos: intolerancia digestiva, depresión e irritabilidad.
   c. Crónicos: no se conocen.
4. Teratogenia: se desconoce.

* Preparados disponibles en España.

5. Inicio del tratamiento y ajuste de la dosis: 250-500 mg 2 veces/día y aumentar en 500 mg/día cada 1-2 semanas hasta alcanzar 1 000-3 000 mg/día. Población pediátrica (mayores de 12 años): 10-20 (mg/kg)/día y aumentar en 5-10 mg/kg cada 1-2 semanas hasta 40 (mg/kg)/día.
6. Farmacocinética: excreción renal; semivida de 6-8 h, pero hidrosoluble, lo que indica una cinética cerebral más lenta.
7. Intervalo de tratamiento: provisionalmente 10-40 mg/l.
8. Presentaciones: marca comercial o genérico en comprimidos de 250, 500, 750 y 1000 mg; sólo en la marca comercial, comprimido de liberación prolongada de 500 mg; suspensión de 100 mg/5 ml (marca comercial en comprimidos de 250, 500 y 1000 mg; suspensión de 100 mg/5 ml*).

Zonisamida

1. Ventajas: amplio espectro, semivida prolongada que permite la administración 1 vez/día (aunque se recomienda 2 veces/día) y pérdida de peso.
2. Inconvenientes: ajuste lento de la dosis y sedación.
3. Principales efectos adversos:
   a. Relacionados con la dosis: cansancio, confusión, mareo.

b. Idiosincrásicos: exantema (puede evolucionar a SSJ; reacción cruzada con las sulfamidas), hipohidrosis.

c. Crónicos: cálculos renales.

4. Teratogenia: se desconoce.

5. Inicio del tratamiento y ajuste de la dosis: 50 mg/día durante 2 semanas, luego aumentar en 50 mg cada 2 semanas hasta 400 mg/día. Población pediátrica: 2-4 (mg/kg)/día y aumentar en una cantidad parecida cada 1-2 semanas hasta 8 (mg/kg)/día.

6. Farmacocinética: sustrato del citocromo P450; semivida de 60 h, pero de 25-30 h con inductores.

7. Intervalo de tratamiento: 10-40 mg/l.

8. Presentaciones: marca comercial o genérico en cápsulas de 25, 50 y 100 mg.

Metosuximida[3]

1. Ventajas: amplio espectro, incluidas las crisis parciales, semivida prolongada (la administración suele ser 2 veces/día pero puede ser 1 vez/día).

2. Inconvenientes: ajuste lento de la dosis; efectos secundarios sobre el SNC; además, muchos médicos no están familiarizados con el fármaco.

3. Principales efectos adversos:

a. Relacionados con la dosis: sedación y cefalea.

b. Idiosincrásicos: exantema (incluido SSJ), dificultades psiquiátricas, molestias digestivas, síndrome seudolúpico y leucopenia.

c. Crónicos: no se conocen.

4. Teratogenia: se desconoce.

5. Farmacocinética: semivida del metabolito activo, *N,N*-desmetilmetosuximida, 34-48 h en los adultos, 16-45 h en los niños; los inductores enzimáticos pueden reducir la concentración plasmática; puede elevar las concentraciones de fenitoína y reducir las de carbamazepina.

6. Inicio del tratamiento y ajuste de la dosis: 300 mg al acostarse durante 1-2 semanas y aumentar en 300 mg cada 1-2 semanas hasta alcanzar 900-1 200 mg/día. Dosis pediátrica de metosuximida: 150 mg/día y aumentar en 150 mg/semana hasta que la concentración sanguínea del metabolito activo *N*-desmetilmetosuximida (NDM) alcance 20-40 μg/ml.

7. Intervalo de tratamiento: 10-40 mg/l *(N,N*-desmetilmetosuximida).

8. Presentaciones: marca comercial en cápsulas de 150 y 300 mg.

Felbamato

1. Ventajas: amplio espectro, incluido el SLG; eficaz, no sedante; aprobado como monoterapia inicial (para crisis parciales). Puede administrarse 2 veces/día, aunque suele tolerarse mejor 3 veces/día.
2. Inconvenientes: interacciones farmacológicas; riesgo de anemia aplásica potencialmente mortal (1 caso por cada 5 000 pacientes) e insuficiencia hepática (1 caso por cada 10 000 pacientes).

* Preparados disponibles en España.

[3] *Nota del revisor:* la metosuximida no está comercializada en España.

3. Principales efectos adversos:
   a. Relacionados con la dosis: ansiedad, insomnio, cansancio y ataxia.
   b. Idiosincrásicos: exantema, anemia aplásica e insuficiencia hepática.
   c. Crónicos: pérdida de peso.
4. Teratogenia: se desconoce.
5. Farmacocinética e interacciones: semivida de 15-20 h, pero acortada por los inductores. Puede actuar como inhibidor enzimático y elevar las concentraciones de fenitoína, valproato y fenobarbital; no obstante, reduce las concentraciones de carbamazepina.
6. Inicio del tratamiento y ajuste de la dosis: 600 mg, 2 veces/día y aumentar en 600 mg/semana hasta alcanzar el objetivo de 2 400-4 800 mg/día. Población pediátrica: 10-15 (mg/kg)/ día y aumentar hasta 20-40 (mg/kg)/día.
7. Intervalo de tratamiento: provisionalmente 40-100 mg/l.
8. Presentaciones: marca comercial en comprimidos de 400 y 600 mg; suspensión de 600 mg/5 ml.

Lacosamida

1. Ventajas: ajuste rápido de la dosis, se tolera relativamente bien, pocas interacciones farmacocinéticas (metabolismo limitado por CYP2C19), disponibilidad de solución intravenosa, aplicación adicional (dolor neuropático), posibles propiedades neuroprotectoras y antiepileptógenas.
2. Inconvenientes: nuevo; poca experiencia clínica; intervalo estrecho de dosis eficaz.
3. Principales efectos adversos:
   a. Relacionados con la dosis: mareo, cefaleas, diplopía/visión borrosa, ataxia y

náuseas/vómitos; aumento del intervalo P-R en el ECG.

b. Idiosincrásicos: síncope.

c. Crónicos: no se conocen.

4. Teratogenia: se desconoce.

5. Inicio del tratamiento y ajuste de la dosis: empezar con 50 mg v.o./i.v., 2 veces/día y aumentar en 50 mg, 2 veces/día hasta 100-200 mg, 2 veces/día hasta un máximo de 600 mg/día a menos que haya deterioro hepático o renal grave.

6. Farmacocinética: semivida, 13 h; fijación a las proteínas plasmáticas, menos del 15%.

7. Intervalo terapéutico provisional: no se conoce.

8. Presentaciones: comprimidos de 50, 100, 150 y 200 mg (comprimidos de marca de 50, 100, 150 y 200 mg; jarabe de 15 mg/ml, y viales para infusión i.v. de 10 mg/20 ml*).

Rufinamida

1. Ventajas: interacciones farmacológicas mínimas y pocos efectos secundarios cognitivos.

2. Inconvenientes: interactúa con los anticonceptivos orales; relativamente nuevo, escasa experiencia a largo plazo.

3. Principales efectos adversos:

a. Relacionados con la dosis: sedación, mareo y ataxia.

b. Idiosincrásicos: síndrome de hipersensibilidad a los antiepilépticos.

c. Crónicos: no se conocen, pero no se han estudiado lo suficiente.

4. Teratogeneidad: se desconoce.

5. Inicio del tratamiento y ajuste de la dosis: 400-800 mg 2 veces/día y aumentar en 400-800 mg cada 2 días hasta alcanzar 3 200 mg. En la población pediátrica, 10 mg y aumentar en 10 mg cada 2 días hasta alcanzar 45 mg en dosis fraccionadas 2 veces/día.

6. Farmacocinética: semivida, 6-10 h; fijación a las proteínas plasmáticas, 34%.

7. Intervalo de tratamiento provisional: se desconoce.

8. Presentaciones: marca comercial en cápsulas de 200 y 400 mg.

Fármacos de espectro estrecho o de uso en tipos específicos de crisis

Etosuximida

1. Ventajas: semivida prolongada; normalmente administración 2 veces/día; eficaz contra las crisis de ausencia.

2. Inconvenientes: espectro estrecho, se ha demostrado que sólo funciona en las crisis de

ausencia.

* Preparados disponibles en España.

3. Principales efectos adversos:
   a. Relacionados con la dosis: sedación, cefalea.
   b. Idiosincrásicos: exantema, descompensación psiquiátrica, molestias digestivas, síndrome seudolúpico.
   c. Crónicos: no se conocen.
4. Teratogenia: se desconoce.
5. Inicio del tratamiento y ajuste de la dosis: 250 mg 2 veces/día y aumentar en 250 mg/día a intervalos semanales de hasta 500-1 000 mg/día; población pediátrica (mayores de 3 años): 250 mg/día y aumentar en 250 mg/semana hasta 15-20 (mg/kg)/día.
6. Farmacocinética: metabolismo hepático, sin fijación a las proteínas plasmáticas; semivida de 30-60 h.
7. Intervalo de tratamiento: 40-100 mg/l.
8. Presentaciones: marca comercial en cápsulas de 250 mg; solución de 250 mg/5 ml.

Acetazolamida

1. Ventajas: se tolera bien, habitualmente se usa como complemento para las crisis de ausencia, pero puede utilizarse para las crisis parciales e intermitentemente para tratar la reagudización de las crisis catameniales (relacionadas con la menstruación).
2. Inconvenientes: probablemente baja eficacia; no debe utilizarse con topiramato ni zonisamida (cálculos renales).
3. Principales efectos adversos:
   a. Relacionados con la dosis: parestesias, debilidad, hiponatremia e hipopotasemia.
   b. Idiosincrásicos: anorexia, exantema y discrasias hematológicas.
   c. Crónicos: osteomalacia.
4. Teratogenia: sí.
5. Farmacocinética: semivida de 2-13 h.
6. Inicio del tratamiento y ajuste de la dosis: 250-500 mg/día y aumentar hasta 500-1 000 mg/ día (2 o 3 veces/día); población pediátrica (≥ 4 años): 4 (mg/kg)/día y aumentar a lo largo de varias semanas hasta 8-30 (mg/kg)/día.
7. Intervalo de tratamiento: no se ha determinado.
8. Presentaciones: marca comercial en comprimidos de 125 y 250 mg; liberación

prolongada, 500 mg; suspensión de 50 mg/ml (marca comercial en comprimidos de 250 mg*).

Benzodiazepinas

Estos fármacos difieren entre sí principalmente por la farmacocinética y las vías de administración disponibles. Los efectos adversos comprenden principalmente sedación y enlentecimiento cognitivo, además de depresión ventilatoria cuando se administran por vía i.v.

1. Clonazepam: tratamiento complementario para las crisis mioclónicas y atónicas, con menor frecuencia para las crisis parciales; semivida de 20-40 h, acortada por los inductores enzimáticos. Dosis inicial de 0,5 mg cada día o 2 veces/día, luego aumentar en incrementos de 0,5 mg/día cada 3-7 días hasta alcanzar 1,5-4 mg/día. Presentaciones: comprimidos de 0,5, 1 y 2 mg (comprimidos de 0,5 y 2 mg, gotas de 2,5 mg/ml y ampollas para infusión i.v. 1 mg/ml*).
2. Clorazepato: igual que el clonazepam (aunque está aprobado para las crisis parciales); semivida de 55-100 h. Dosis inicial de 3,75 mg, de 2 a 3 veces/día y aumentar en 3,75-7,5 mg cada semana hasta 15-45 mg/día. Presentaciones: comprimidos de 3,75, 7,5 y 15 mg; comprimidos de liberación prolongada, 11,25 y 22,5 mg (cápsulas de 5, 10 y 15 mg y comprimidos de 50 mg*; dosis inicial de 5 mg 2-3 veces/día y aumentar 5 mg/semana hasta 15-45 mg/día**).
3. Diazepam: rara vez se emplea por v.o., pero se utiliza mucho por vía i.v. para el EE y por vía rectal para las crisis repetitivas agudas. La semivida del metabolito activo (desmetildiazepam) es de 20-40 h, pero cuando se administra por vía i.v. se redistribuye fuera del cerebro en otros tejidos adiposos; también presenta un alto grado de fijación a las proteínas plasmáticas (99%). Por tanto, cuando se administra por vía i.v., aunque el inicio de la acción es sumamente rápido (1-2 min), la duración de la acción es de sólo 15-20 min. Presentaciones: solución de 5 mg/ml. En gel rectal (marca comercial), se administra según la edad y el peso y está disponible en jeringas rectales de 2,5, 5, 10, 15 y 20 mg (comprimidos de 2,5, 5, 10 y 25 mg; solución de 5 mg/ml. En gel rectal [marca comercial], jeringas rectales de 2,5, 5 y 10 mg; ampollas de 10 mg/2 ml*).

* Preparados disponibles en España.

** Tratamientos disponibles en España.

TABLA 2-2 Resumen de los fármacos antiepilépticos comúnmente utilizados

Fármaco	Dosis inicial	Dosis diaria media en el adulto	Semivida media (h)	Intervalo «terapéutico»	Fijación a las proteínas plasmáticas (%)	Comentarios
Carbamazepina	100 mg al acostarse o 2 veces/día	600-1800 mg (15-25 mg/kg)	12-20	6-12 mg/l	70-80	Autoinducción del metabolismo
Clonazepam	0,5-1 mg al acostarse o 2 veces/día	1-5 mg (0,03-0,3 mg/kg)	24-48	0,01-0,05 mg/l	80	Puede aparecer tolerancia
Etosuximida	250 mg al acostarse	500-1000 mg (10-30 mg/kg)	30-60	40-100 mg/l	0	Eficaz sólo para ausencias típicas
Felbamato	600 mg 2 veces/día	3600 mg	20-24	30-140 mg/l	25	Múltiples interacciones
Fenitoína	300 mg/día en 2 tomas	300-500 mg (3-7 mg/kg)	10-30 o más	10-20 mg/l	85-95	Cinética de saturación
Fenobarbital	90 mg al acostarse	90-180 mg (2-4 mg/kg)	72-168	10-40 mg/l	40-60	Administración 1 vez/día
Gabapentina	300 mg 2 veces/día	1800 mg	5-7	4-16 mg/l	0	Ausencia de interacciones
Lacosamida	500 mg 2 veces/día	200-400 mg	13	?	< 15	Ausencia de interacciones con antiepilépticos o AO
Lamotrigina	50/día si se añade a fenitoína/ carbamazepina; 25 a días alternos si se añade a valproato	300-500 mg con fenitoína/ carbamazepina; 100-150 mg con valproato	6-30 con fenitoína/ carbamazepina; 30-100 con valproato	2-20 mg/l	55	Probable amplio espectro
Levetiracetam	250-500 mg 2 veces/día	1000-3000 mg	6-8	20-60	< 10	Poco metabolismo hepático; ausencia de interacciones
Oxcarbazepina	150-300 mg 2 veces/día	900-1800 mg	8-10 (MHD; 2 h para oxcarbazepina)	10-35 (MHD)	40	MHD (monohidroxi-derivado); reactividad cruzada con carbamazepina
Primidona	125 mg al acostarse	750-1500 mg (10-20 mg/kg)	6-22	8-14 mg/l	0	Se convierte a fenobarbital
Rufinamida	200-400 mg 2 veces/día	200-3200 mg	6-10	?	30-40	Pocas interacciones farmacológicas
Topiramato	25-50 mg/día	200-400 mg/día	18-22	?2-25	13-17	Ajuste lento de la dosis
Tiagabina	4-8 mg	32-56 mg/día	5-8	?5-70	96	Crisis parciales, 3 o 4 veces/día
Valproato/ divalproex sódico	250 mg al acostarse o 2 veces/día	1000-3000 mg (15-60 mg/kg)	10-20	50-120 mg/l	85-95	Amplio espectro
Zonisamida	100 mg	200-400 mg	50-70	?10-25	40	Puede tener amplio espectro

AO, anticonceptivos orales.

4. Lorazepam: se administra por vía i.v. para el EE; el inicio de la acción es ligeramente más lento que el del diazepam (4-5 min), pero se mantiene en el cerebro durante mucho más tiempo, con una duración de la acción de 4-10 h. La fijación a las proteínas plasmáticas es del 90%. Su formulación i.v., sin embargo, no está comercializada en algunos países europeos, como España. El lorazepam oral rara vez se utiliza a largo plazo, pero puede administrarse por vía sublingual para los grupos de crisis, especialmente si el paciente está demasiado despierto entre crisis como para tolerar el gel de diazepam rectal. Presentaciones: comprimidos de 0,5, 1 y 2 mg; solución de 0,5, 1 o 2 mg/ml (comprimidos de 1, 2 y 5 mg*).

5. Midazolam: por vía i.v. para el EE como alternativa a diazepam o lorazepam y en infusión cuando el EE se vuelve resistente al tratamiento. La semivida es de 1-2 h. Presentaciones: viales de 1 o 5 mg/ml.

6. El nitrazepam y el clobazam son benzodiazepinas. Estos fármacos, especialmente el clobazam[4], pueden tener ventajas en el tratamiento crónico.

Fosfenitoína[5]

Profármaco hidrosoluble de la fenitoína, puede administrarse más rápidamente (hasta 150 mg de equivalentes de fenitoína por minuto en el adulto) y sin temor a que aparezca necrosis hística en caso de extravasación; también es posible administrarlo por vía intramuscular (i.m.) en situaciones que no son urgentes. Aunque no se administra en un excipiente de propilenglicol, que se ha considerado en buena parte responsable de los efectos hipotensores de la fenitoína, los estudios no han mostrado un menor índice de esta complicación con la fosfenitoína. Es recomendable monitorizar el ECG con la infusión rápida, igual a lo que se hace con la fenitoína.

La tabla 2-2 presenta un resumen de los fármacos antiepilépticos comúnmente utilizados.

GENERALIDADES DE LAS PRESENTACIONES Y LOS SÍNDROMES EPILÉPTICOS

A continuación, se describen formas de abordar situaciones clínicas frecuentes y síndromes de crisis específicos, por orden aproximado de edad habitual de presentación.

Crisis neonatales

Introducción

1. Normalmente, las crisis neonatales se definen como aquellas que aparecen durante el primer o segundo mes de vida.
2. Probablemente, debido a que el desarrollo cerebral en esta etapa tan sólo permite un reducido repertorio en comparación con los adultos, las manifestaciones clínicas son primitivas y las crisis pueden ser difíciles de distinguir de los comportamientos normales. Por ejemplo, a esta edad no se dan crisis tónico-clónicas bien formadas.
3. Se presentan crisis clónicas y tónicas, pero habitualmente afectan a partes del cuerpo de manera migratoria o asimétrica.
4. Es más probable que las sacudidas mioclónicas aparezcan bilateralmente, pero pueden tener una fisiopatología no epiléptica en los recién nacidos con alteraciones neurológicas. Aunque la apnea, la rigidez tónica difusa, la succión repetitiva, los movimientos de pedaleo o la desviación de los ojos son manifestaciones frecuentes de una crisis, también tienen las mismas causas alternativas.
5. En general, el EEG es mucho más fundamental para el diagnóstico de las crisis en los recién nacidos que en los niños mayores o los adultos.

Fisiopatología

1. En el recién nacido las crisis aparecen como resultado de casi cualquier trastorno focal o difuso. Puede haber crisis sintomáticas agudas sólo o una tendencia constante a las crisis, es decir, epilepsia.

* Preparados disponibles en España.

[4] *Nota del revisor:* el clobazam es similar en todo al clonazepam, pero no produce tantas secreciones respiratorias. Se encuentra comercializado en España en comprimidos de 10 y 20 mg.

[5] La fosfenitoína no está comercializada en España.

a. Ciertos trastornos hidroelectrolíticos aumentan la hiperexcitabilidad neuronal; otros pueden actuar de manera inespecífica y provocar una lesión neuronal o, indirectamente, como en la carencia de piridoxina, actuar como un cofactor necesario en la síntesis del GABA.

b. En unos dos tercios de los recién nacidos con crisis, es posible determinar que la causa de la epilepsia o las crisis agudas es anterior, simultánea o posterior al nacimiento. Las causas comprenden infección congénita o posnatal, malformación congénita, asfixia (muy frecuente), hemorragia intracraneal, metabolopatías congénitas (especialmente carencia de piridoxina o biotinidasa), hipocalcemia (ya sea temprana, dentro de los primeros 3 días, normalmente asociada a otras agresiones, o tardía, por lo general entre los días 5 a 14, después de consumir leche para lactantes con una alta concentración de fosfato), hipomagnesemia (con frecuencia con hipocalcemia), hipoglucemia (que con frecuencia aparece a las pocas horas del nacimiento y asociada a otras agresiones), hiponatremia o hipernatremia, abstinencia de fármacos (por consumo materno de opiáceos o depresores) o toxicidad farmacológica (inyección involuntaria de anestésicos locales).

2. Entre las causas «idiopáticas» de las crisis neonatales hay dos importantes síndromes genéticos, las convulsiones neonatales familiares benignas, que se han relacionado con mutaciones en el canal de potasio dependiente de voltaje del cromosoma 20 u 8, y las convulsiones neonatales benignas (no familiares), para las cuales no se ha identificado una causa genética pero que, a diferencia de las crisis neonatales o el EE debido a una causa identificable, remiten espontáneamente. Éstas con frecuencia aparecen en el quinto día de vida y se denominan «crisis del quinto día».

Pronóstico

El pronóstico de las crisis neonatales está estrechamente relacionado con su causa. Los recién nacidos cuyas crisis son el resultado de una malformación congénita o una infección posnatal evolucionan peor que los que padecen un trastorno metabólico transitorio. Los estudios realizados en animales sugieren que las crisis en el recién nacido resultan más difíciles de controlar, y es menos probable que causen lesiones neuronales que las crisis no controladas a edades más avanzadas. Aparte de la etiología, los recién nacidos que presentan un fondo EEG y una exploración normales son los que tienen el mejor pronóstico; esto comprende a los que tienen los diagnósticos de convulsiones neonatales familiares benignas o convulsiones neonatales benignas (no familiares).

Diagnóstico

1. El diagnóstico de las crisis neonatales depende de la distinción entre estas crisis y otras causas normales o no epilépticas de movimientos repetitivos en el recién nacido, como la masticación o la succión normales, o el mioclono neonatal benigno del sueño.
   a. El EEG es de vital importancia para establecer esta distinción. Aunque puede ser difícil diferenciar entre las descargas interictales y las descargas transitorias agudas inespecíficas en el EEG del recién nacido, las descargas ictales en el EEG del recién nacido son rítmicas y evolucionan a partir de una frecuencia situada en el extremo inferior de 0,5 Hz a 15 Hz hacia frecuencias más rápidas. A diferencia de lo que ocurre en los adultos, las descargas pueden estar limitadas a un único electrodo o, en algunos casos, «migrar» de una localización a otra.
   b. Para recibir la denominación de «crisis electrográfica», la duración mínima de la descarga ha de ser de 10 s, según se ha definido arbitrariamente.

2. Las pruebas metabólicas y de imagen van dirigidas a identificar las causas que se enumeran en el apartado de fisiopatología (punto 1.b. de la lista). Si los datos obtenidos en la exploración son normales y las pruebas analíticas son negativas, pueden diagnosticarse convulsiones neonatales familiares benignas o convulsiones neonatales benignas (no familiares), según los antecedentes familiares. El síntoma inicial del síndrome familiar son crisis que duran unos días, mientras que el síndrome no familiar puede evolucionar a EE, pero normalmente dura menos de un día.

Tratamiento

1. La máxima prioridad es identificar y tratar las causas infecciosas o metabólicas reversibles.

2. Mientras se esperan los resultados del análisis de sangre, muchos médicos administran de manera escalonada 2-4 ml/kg de glucosa al 25%, 50-100 mg de piridoxina (lo ideal es que sea durante el registro del EEG), 1-2 ml/kg de gluconato cálcico al 10% (a lo largo de unos minutos durante la monitorización electrocardiográfica [ECG]) y 0,1-0,2 ml/kg de sulfato de magnesio al 50%.

3. Si la respiración y otras funciones neurovegetativas no están afectadas, se puede sometar al niño a observación o tratarle sólo con benzodiazepinas. No obstante, el tratamiento en este grupo suele iniciarse con fenobarbital o fenitoína.
   a. Se administra fenobarbital en dos inyecciones i.v. rápidas de 10 mg/kg a una velocidad de 2-3 (mg/kg)/min, seguidas de inyecciones i.v. rápidas adicionales según sea necesario. Si esto no da resultado, también puede administrarse fenitoína en dos inyecciones i.v. rápidas de 10 mg/kg a una velocidad no superior a 2 (mg/kg)/min. El fenobarbital se mantiene por v.o. en una dosis de 5 (mg/kg)/día, con un seguimiento frecuente de las concentraciones plasmáticas debido a que el metabolismo es más rápido y variable que en los niños mayores.

b. Las variaciones en la absorción y el metabolismo de la fenitoína en el recién nacido complican su uso en el mantenimiento oral.

4. Hay indicios experimentales de que el topiramato puede tener una función neuroprotectora en el tratamiento de las crisis neonatales, pero las recomendaciones clínicas dependerán de las investigaciones futuras.

Síndrome de West (espasmos infantiles)

Introducción

1. El síndrome de West (identificado por primera vez por un pediatra británico del siglo XIX en su propio hijo) es un síndrome epiléptico generalizado, normalmente sintomático o criptógeno, que aparece a los 4 a 6 meses de vida y que afecta al paciente durante los primeros 2 años de vida.

2. Se caracteriza por la presencia de grupos de crisis mioclónicas y tónicas, que a veces se denominan «crisis en navaja» o «crisis *salutatorias»,* y un hallazgo EEG interictal característico de hipsarritmia, que consiste en un fondo caótico de alta amplitud con puntas multifocales. Cada espasmo dura de 2 s a 3 s, más que un mioclono verdadero pero menos que la mayoría de las crisis tónicas, y puede ser principalmente flexor, extensor o de ambos tipos. En ocasiones se observa desviación de los ojos o nistagmo; con frecuencia hay espasmos asimétricos, pero no siempre, en lactantes con lesiones cerebrales focales.

3. Este síndrome es relativamente frecuente, con una incidencia de hasta 40 casos por cada 100 000 niños.

Fisiopatología

1. El mecanismo de la génesis de los grupos de espasmos no se comprende bien, pero las manifestaciones clínicas y el EEG ictal, que revelan actividad rápida de baja amplitud o aplanamiento (el denominado patrón «decreciente»), sugieren la posibilidad de afección del tronco encefálico.

2. Las causas patológicas del síndrome comprenden prácticamente cualquier tipo de agresión prenatal, perinatal o posnatal, entre ellas la encefalopatía hipóxica, los traumatismos, la meningitis, las malformaciones cerebrales y las metabolopatías congénitas.

3. Los trastornos neuroectodérmicos, especialmente la esclerosis tuberosa, están estrechamente asociados a este síndrome.

Pronóstico

El síndrome de West tiene mal pronóstico, sólo del 80% al 90% de los niños sobrevive hasta los 5 años, hasta el 90% de los supervivientes presenta retraso del desarrollo y el 50% tiene epilepsia. No obstante, los lactantes con desarrollo neurológico normal antes de la aparición de los espasmos y una causa inidentificable (casos idiopáticos) pueden tener buen pronóstico. La aparición antes de los 6 meses también está asociada a un mal pronóstico, probablemente porque indica una de varias etiologías sintomáticas. Los casos criptógenos, esto es, los lactantes con una exploración o unos antecedentes de desarrollo anómalos pero sin una etiología conocida, tienen un pronóstico intermedio entre los casos sintomáticos y los idiopáticos. La posibilidad de que el tratamiento precoz influya en el pronóstico es un acicate para el diagnóstico inmediato y el tratamiento agresivo.

Diagnóstico

1. El diagnóstico depende de la aparición de fenómenos clínicos típicos y de un EEG interictal e ictal característico.
   a. La hipsarritmia no siempre está presente y puede que tan sólo aparezca a partir de unas semanas de evolución.
   b. Hay variantes, que se denominan «hipsarritmia modificada», y que comprenden patrones EEG con signos focales, relativamente pocas puntas o una relativa sincronía entre ambos hemisferios.

2. Una vez que se ha diagnosticado el síndrome, la evaluación va dirigida a identificar las posibles causas y, además de la exploración neurológica y el EEG, comprende una exploración cutánea minuciosa con la lámpara de Wood y una TC o una RM, que es anómala en el 70% al 80% de los casos.
   a. La detección de las metabolopatías congénitas ha de comprender el análisis de aminoácidos en la orina y el suero, las concentraciones séricas de ácidos orgánicos, lactato, piruvato y amonio, y pruebas de la función hepática.
   b. Si se sospecha una metabolopatía, hay que analizar el líquido cefalorraquídeo (LCR) en busca de lactato, piruvato y aminoácidos.

Tratamiento

1. Si no se detecta ninguna causa, hay que considerar una posible carencia de piridoxina, una causa muy infrecuente pero tratable, y administrar 100-200 mg de piridoxina i.v. durante el registro del EEG; si ésta es la etiología, el EEG debe mejorar a los pocos minutos.

2. El pilar del tratamiento es la ACTH, que con frecuencia se traduce en el control de las crisis y la mejora del EEG a los pocos días.
   a. La ACTH puede administrarse por vía i.m. en una dosis de 40 UI/día durante 2 semanas y, si las crisis continúan, aumentarse en 10 UI/semana hasta que se consiga controlar las crisis o hasta un máximo de 80 UI/día.

b. Tras la interrupción de las crisis, la dosis puede mantenerse durante un mes y luego reducirse progresivamente en 10 UI/semana. Si las crisis recidivan, se reanuda la dosis eficaz anterior.

c. Es preciso llevar a cabo un seguimiento de la tensión arterial, la hemoglobina en heces, los electrólitos, el calcio, el fósforo, la glucosa y los signos de infección.

3. Otras opciones (que se utilizan habitualmente cuando la ACTH no es eficaz o no se tolera) comprenden la prednisona, el valproato, la carbamazepina, la lamotrigina, el topiramato, el felbamato o la tiagabina.

a. El tratamiento con valproato puede iniciarse con una dosis de 15 (mg/kg)/día dividida en 3 tomas, que puede aumentarse en incrementos semanales de 5-10 mg/kg.

b. El tratamiento con clonazepam se inicia con una dosis de 0,01-0,03 (mg/kg)/día dividida en tres tomas, que se aumenta en 0,25-0,50 mg cada 3 días hasta 0,1-0,2 (mg/kg)/ día.

c. El antiepiléptico vigabatrina, un inhibidor del catabolismo del GABA, puede ser extremadamente eficaz, especialmente cuando los espasmos se deben a la esclerosis tuberosa.

Síndrome de Lennox-Gastaut

Introducción

1. El SLG es una epilepsia generalizada sintomática o criptógena que se caracteriza por múltiples tipos de crisis (entre ellas crisis tónicas generalizadas) y por complejos de punta-onda lenta (1,5-2,5 Hz) en el EEG; el retraso mental suele formar parte del síndrome, aunque el 10% de los casos presenta un desarrollo normal. Otros tipos de crisis con frecuencia comprenden crisis tónico-clónicas, mioclónicas, atónicas y de ausencia atípicas; también hay «crisis de caída», que pueden ser consecuencia de crisis tónicas, atónicas o mioclónicas que afectan a la musculatura postural y pueden provocar lesiones graves. Las caídas de la cabeza son una forma fragmentaria de la caída brusca y es posible que ocurran centenares de veces al día. Las crisis parciales son menos frecuentes pero pueden estar presentes, especialmente en niños mayores.

2. La edad de aparición es entre los 6 meses y los 7 años, y la incidencia es de unos 30 casos por cada 100 000 niños.

3. Los hallazgos EEG comprenden un fondo lento y a veces descargas multifocales, además de complejos anteriores de punta-onda lenta generalizados predominantes; estos últimos a veces son prácticamente continuos, excepto durante el sueño paradójico (o sueño REM). Durante el sueño de ondas lentas, puede haber complejos de polipuntas-ondas y salvas de puntas rápidas, con o sin manifestaciones clínicas mioclónicas o tónicas.

Fisiopatología

La misma serie de procesos que provocan los espasmos salutatorios provocan el LSG y, en algunos casos, los primeros pueden evolucionar a los segundos. Los indicios de que éstas u otras epilepsias de aparición temprana pueden estar causadas por la vacuna DTP son escasos y sumamente polémicos.

Pronóstico

1. El SLG es sumamente resistente al tratamiento y las crisis se dan muchas veces al día.
2. El retraso mental está presente en aproximadamente la mitad de los pacientes cuando aparecen las crisis y el porcentaje aumenta con la edad, lo que avala la hipótesis de que las crisis mal controladas causan deterioro mental.
3. En algunos pacientes, las fluctuaciones cognitivas y conductuales pueden variar con la actividad epileptiforme, lo que da esperanzas de que el desarrollo de tratamientos más eficaces, como ha sucedido en cierta medida durante la última década, tendrá un efecto duradero sobre el funcionamiento general del paciente.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la anamnesis, la exploración y el EGG habitual; las técnicas EEG adicionales, como la monitorización vídeo-EEG, resultan útiles en algunos casos para demostrar qué manifestaciones clínicas tienen un origen epiléptico.

Tratamiento

1. Se ha demostrado que varios antiepilépticos de «amplio espectro» son eficaces en el tratamiento del SLG, aunque las respuestas casi nunca son espectaculares.
   a. Tradicionalmente se ha utilizado el valproato, aunque el riesgo de insuficiencia hepática es preocupante en los niños menores de 2 años, mientras que el felbamato también acarrea riesgo de hepatotoxicidad y mielotoxicidad; es probable que el topiramato y la lamotrigina sean más seguros. Este síndrome es la única indicación aprobada en Europa de la rufinamida[6].
   b. A veces se administra el clonazepam como fármaco complementario, aunque la sedación y los efectos sobre la conducta limitan su uso. Merece la pena sopesar el uso del levetiracetam, la zonisamida, la acetazolamida y la metosuximida, pero no se han estudiado formalmente.
2. Los fármacos de espectro estrecho, como la fenitoína y la carbamazepina, pueden administrarse para las crisis tónico-clónicas; la fenitoína también puede ayudar a controlar las crisis tónicas y quizá las atónicas.

3. Existen indicios considerables de que la dieta cetógena puede ser eficaz en el SLG, con respuestas espectaculares o convincentes comunicadas en el 30% al 50% de los casos, y algunos niños han podido suspender el antiepiléptico con mejoras funcionales que se mantienen durante un año o más, aunque los datos a largo plazo son escasos.

4. Para los pacientes con episodios de caídas bruscas potencialmente perjudiciales, la callostomía es una posibilidad, y en estudios retrospectivos se ha demostrado que la ENV es eficaz contra el SLG.

5. Existen informes anecdóticos de que los tratamientos inmunomoduladores (como la ACTH), los concentrados de inmunoglobulinas intravenosas o la plasmaféresis tienen una eficacia como mínimo transitoria en el tratamiento de éste y otros síndromes epilépticos pediátricos graves y resistentes al tratamiento.

Convulsiones febriles

Introducción

1. Las convulsiones febriles (CF) benignas constituyen un síndrome exógeno que normalmente se define como la aparición de breves convulsiones en un niño neurológicamente normal entre los 6 meses y los 5 años, en el contexto de fiebre observada antes de la crisis y no atribuible a una infección del SNC. Si la crisis es focal, recidiva al cabo de un día o persiste durante más de 15 min, se denomina «crisis febril compleja». La edad de aparición suele ser entre los 18 y los 22 meses. Es un síndrome frecuente, que aparece en el 3% al 4% de la población.

[6] *Nota del revisor:* la rufinamida en Europa sólo está indicada para el síndrome de Lennox-Gastaut.

2. Los estudios genéticos han identificado variantes infrecuentes en que posteriormente aparecen crisis afebriles o en las que las crisis febriles persisten más allá del límite de edad habitual y se han denominado «epilepsia generalizada con crisis febriles plus» (EGCF+).

Fisiopatología

Las CF tienen un fuerte componente genético y en la EGCF+ se han detectado mutaciones autosómicas dominantes del canal de sodio o el receptor GABA. Es probable que otras alteraciones de los canales, quizá con una herencia más compleja, expliquen el síndrome más frecuente y la fiebre, que generalmente reduce el umbral convulsivo, «desenmascare» la tendencia heredada. Las razones de la estrecha relación con la edad no están claras.

Pronóstico

1. El pronóstico de las CF simples se considera bueno, aunque del 30% al 40% de los niños experimenta una recidiva durante enfermedades febriles posteriores, especialmente si la crisis inicial aparece durante el primer año de vida.
2. El pronóstico para la aparición posterior de epilepsia puede ser de unas cuatro veces mayor que el de la población general, pero buena parte de este riesgo corresponde a niños que han padecido CF complejas. Un subgrupo importante comprende los niños con CF prolongada, un número desconocido de los cuales desarrollará posteriormente síndrome de esclerosis temporal mesial, que suele diagnosticarse en el contexto del tratamiento quirúrgico en la adolescencia o la edad adulta. Como mínimo algunos de estos casos van acompañados de alteraciones anatómicas que pueden haber predispuesto a los pacientes a crisis febriles prolongadas y a la aparición posterior de epilepsia resistente al tratamiento.
3. El pronóstico del desarrollo neurológico después de una CF es excelente, ya que si no se manifiesta un retraso del desarrollo antes de la primera CF, casi nunca aparece después, excepto en casos excepcionales de EE.

Diagnóstico

1. El diagnóstico depende de si el niño cumple los criterios descritos anteriormente y de la exclusión de una alteración del SNC como causa de la crisis.
2. Hay que sopesar la realización de una punción lumbar en la presentación inicial, ya que la meningitis, especialmente en los niños pequeños, puede mostrar pocos signos adicionales.
3. Generalmente, el EEG no se considera útil porque las alteraciones inespecíficas, como el enlentecimiento posterior, no tienen utilidad diagnóstica e incluso los complejos de punta-onda no pronostican convincentemente crisis posteriores (aunque pueden reflejar el bajo umbral heredado que subyace al síndrome). De modo parecido, si la exploración es normal, no se necesitan estudios de neuroimagen.
4. Otras pruebas van dirigidas a identificar la causa de la fiebre, como las enfermedades víricas o la otitis media, que son frecuentes en el grupo de edad afectado.

Tratamiento

1. El tratamiento preventivo con los antiepilépticos habituales ya no está recomendado para las CF.
2. Aparte del paracetamol para el control de la fiebre y el tratamiento de la enfermedad subyacente, las opciones de tratamiento después de la primera CF comprenden diazepam, 0,3 mg/kg por v.o. cada 8 h al inicio del episodio febril o la posible

enfermedad febril posterior; otra opción es el gel de diazepam rectal administrado según la edad y el peso de acuerdo con las instrucciones del prospecto de envase.

Epilepsia benigna con puntas centrotemporales

Introducción

1. La epilepsia benigna con puntas centrotemporales (EBPCT), también denominada «epilepsia rolándica benigna», es el síndrome epiléptico parcial idiopático más común.
2. Las crisis aparecen entre los 2 y los 12 años (la mayoría de las veces entre los 5 y los 10 años) y consisten en crisis infrecuentes de generalización secundaria principalmente nocturnas, además de crisis parciales simples diurnas o nocturnas frecuentes que afectan a la corteza sensitivomotora oral; esta localización produce los síntomas característicos de hormigueo o sensación eléctrica en la mejilla o la boca, que con frecuencia evolucionan a contracción nerviosa de la cara y, aunque menos habitual, de la mano o el brazo. El niño no puede hablar, pero está plenamente consciente.

Fisiopatología

Este síndrome tiene una base genética y algunas familias presentan mutaciones en el cromosoma 15; el patrón EEG es mucho más penetrante que el síndrome epiléptico, que está presente tan sólo en una minoría de los pacientes que muestran los hallazgos EEG característicos.

Pronóstico

Las crisis se detienen durante la adolescencia, habitualmente antes de los 16 años, y los pacientes permanecen neurológicamente normales. Se han descrito crisis parecidas con pronóstico menos favorable en pacientes con lesiones focales en el surco central o en zonas adyacentes.

Diagnóstico

El diagnóstico depende de la anamnesis y se establece mediante el hallazgo EEG característico de puntas bifásicas y ondas agudas en una o ambas regiones centrotemporales, especialmente durante el sueño ligero. Si la exploración es normal y la anamnesis y el EEG son los habituales, no son necesarias pruebas de neuroimagen, aunque hay que realizar una RM si las crisis no responden u otros signos son atípicos.

Tratamiento

1. Debido a la evolución benigna, no todos los neurólogos infantiles tratan a los pacientes que padecen este síndrome, aunque la mayoría lo hace si se produce una crisis de generalización secundaria.
2. Puede utilizarse cualquier antiepiléptico eficaz para tratar las crisis parciales. Tradicionalmente se ha administrado carbamazepina, pero en los últimos años se ha utilizado la gabapentina.
3. Con frecuencia, el tratamiento puede suspenderse al cabo de 1 a 2 años de control de las crisis, aunque los hallazgos EEG sigan siendo anómalos.

Epilepsia con ausencias de la infancia

Introducción

La epilepsia con ausencias de la infancia (EAI) es un epilepsia generalizada idiopática que aparece entre los 3 años y el inicio de la pubertad, y se caracteriza por crisis de ausencia típicas muy frecuentes (de ahí la antigua denominación de «picnolepsia», que proviene del término griego *pyknos,* apiñamiento) y un EEG característico con un fondo normal y complejos de puntaonda de 3 Hz. Las ausencias típicas pueden ocurrir centenares de veces al día, y entre un tercio y la mitad de los pacientes también sufre crisis tónico-clónicas infrecuentes.

Fisiopatología

La herencia puede ser autosómica dominante con penetrancia incompleta (más alta para el patrón EEG que para la epilepsia clínica); la mutación asociada se desconoce, aunque es muy probable que afecte a los canales asociados a la red talamocortical subyacente a las crisis de ausencia.

Pronóstico

1. La mayoría de los pacientes responde por completo a la medicación apropiada y unas dos terceras partes experimenta una remisión antes de la pubertad. Los factores positivos para la remisión comprenden la ausencia de crisis tónico-clónicas (o, si están presentes, que hayan aparecido después del inicio de las crisis de ausencia), los antecedentes familiares negativos y la ausencia de antecedentes de EE no convulsivo generalizado.
2. Si la cognición, el estado neurológico o el fondo EEG son anómalos, el pronóstico es peor y hay que considerar la posibilidad de un diagnóstico incorrecto.

Diagnóstico

Con frecuencia, el diagnóstico se realiza basándose en la clínica mediante la hiperventilación del paciente durante 3 min a 4 min, que es un potente desencadenante de ausencias típicas, y se confirma mediante un EEG también con hiperventilación. Si la anamnesis y el EEG son característicos y la exploración es normal, probablemente no serán necesarios estudios de neuroimagen.

Tratamiento

Aunque la etosuximida, el valproato y la lamotrigina son eficaces por igual para tratar las ausencias típicas, en los niños que sólo sufren ausencias típicas, la etosuximida sigue siendo el fármaco de elección debido a un menor riesgo de efectos adversos graves. Si hay crisis tónico-clónicas, es preferible utilizar valproato o lamotrigina, ya que la etosuximida debe utilizarse con otro antiepiléptico, como la fenitoína, que tratará las crisis tónico-clónicas. Si la etosuximida, el valproato o la lamotrigina no controlan suficientemente las ausencias típicas, pueden emplearse asociaciones de estos fármacos; en última instancia, es posible que el topiramato, la zonisamida y el levetiracetam también resulten eficaces.

Epilepsia mioclónica juvenil y síndromes relacionados

Introducción

1. La epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) es una epilepsia generalizada idiopática que aparece durante o después de la pubertad (normalmente en la pubertad, pero posiblemente incluso a los 8 o los 30 años) y que se caracteriza por crisis mioclónicas, que la mayoría de las veces afectan a la parte proximal de las extremidades superiores. Es la epilepsia idiopática más frecuente y puede representar del 5% al 10% de todos los casos de epilepsia en el adulto.
   a. Normalmente, las crisis mioclónicas aparecen 1 h a 2 h después de despertarse, pero también pueden aparecer al conciliar el sueño por la tarde o a otras horas. El alcohol precipita el mioclono o las crisis en muchos niños afectados.
   b. Un 90% de los pacientes también presenta crisis tónico-clónicas, y del 10% al 30% sufre ausencias típicas, que son mucho menos frecuentes que en la EAI y también pueden ser incompletas, en el sentido de que la consciencia puede estar parcialmente conservada.
   c. El EEG revela complejos de punta-onda y polipunta-onda de 4 Hz a 6 Hz, menos constantes que los observados en la EAI.
2. El síndrome de EAJ es parecido a la EMJ, pero no se producen crisis mioclónicas y puede haber ausencias típicas. El síndrome de epilepsia idiopática con crisis tónico-clónicas al despertar no presenta ausencias típicas ni crisis mioclónicas, y el síndrome de crisis tónico-clónicas aleatorias no presenta un patrón diurno de aparición de las

crisis.

3. Las crisis asociadas a todos estos síndromes son muy sensibles a la privación de sueño y a la abstinencia alcohólica, que son frecuentes en el grupo de edad con riesgo.

Fisiopatología

La EMJ y los síndromes relacionados tienen un origen genético, con un lugar afectado en el cromosoma 6 en algunos grupos étnicos; no obstante, hay otros genes afectados que explican la variabilidad entre los pacientes que padecen estos síndromes.

Pronóstico

El pronóstico de los síndromes de aparición en la adolescencia no es tan favorable como el de la EAI, ya que del 80% al 90% requiere tratamiento de por vida. No obstante, la mayoría de las crisis responde bien al tratamiento.

Diagnóstico

El diagnóstico reside en la anamnesis y el EEG compatible (con frecuencia sólo polipuntas) y puede retrasarse porque con frecuencia se pasan por alto las sacudidas mioclónicas. Si los hallazgos clínicos y del EEG son típicos, la exploración es normal y la respuesta a la medicación es completa, no son necesarias pruebas de neuroimagen; no obstante, a la mayoría de los pacientes se les ha realizado una TC o una RM antes del diagnóstico.

Tratamiento

1. El valproato sigue considerándose el fármaco de elección, aunque en los varones obesos o en las mujeres el riesgo de aumento de peso y la teratogenia puede ser una razón a favor de otra opción. Con frecuencia la lamotrigina es eficaz, aunque en algunos pacientes las crisis mioclónicas pueden no responder o incluso empeorar. (Cuando se administra fenitoína, o especialmente carbamazepina, es relativamente frecuente que se produzca un empeoramiento de las ausencias típicas además de las crisis mioclónicas, aunque estos fármacos pueden ser complementos útiles para las crisis tónico-clónicas.)
2. El topiramato, la zonisamida y el levetiracetam pueden ser opciones eficaces.
3. Finalmente, advertir al paciente de la necesidad de dormir lo suficiente, evitar el consumo de alcohol y otras sustancias psicoactivas, y cumplir con las dosis es una parte importante del tratamiento.

Crisis por abstinencia de alcohol o fármacos

Introducción

1. Las crisis por abstinencia alcohólica son un síndrome exógeno importante, que representa un alto porcentaje de casos de crisis iniciales y EE en poblaciones susceptibles. Las crisis aparecen 7 h a 48 h después de la última copa, la mayoría de las veces entre las 12 h y las 24 h, normalmente en asociación con otros síntomas de abstinencia como activación cerebral neurovegetativa y agitación.
2. El momento de las crisis por abstinencia de otros depresores, como las benzodiazepinas o los barbitúricos, depende de la semivida del fármaco en cuestión.

Fisiopatología

El alcohol y muchos otros depresores potencian la inhibición mediada por el GABA y pueden bloquear la neurotransmisión excitadora; los cambios compensadores que tienen lugar en los receptores con el consumo crónico predisponen al paciente a hiperexcitabilidad neuronal y crisis en el contexto de una abstinencia súbita.

Pronóstico

Las crisis por abstinencia, incluso en los casos excepcionales que evolucionan a EE, suelen responder rápidamente al tratamiento apropiado, aunque puede que haya que someter a los pacientes a observación por si posteriormente desarrollan *delirium tremens*. El pronóstico a largo plazo depende del éxito del tratamiento de la adicción.

Diagnóstico

1. El diagnóstico depende de una anamnesis adecuada y es más evidente si el alcohol sigue presente en la sangre; la exploración física centrada en los signos de alcoholismo crónico puede ser útil.
2. El aspecto más importante de la evaluación consiste en excluir otras alteraciones metabólicas y estructurales asociadas al alcoholismo, entre ellas la hiponatremia, la hipoglucemia, la hipomagnesemia y el traumatismo cerebral.

Tratamiento

1. Las benzodiazepinas son el pilar del tratamiento para la abstinencia de alcohol y benzo-diazepinas, y pueden utilizarse (junto con el fenobarbital) para la abstinencia de barbitúricos. Es posible administrar lorazepam, 2-4 mg por vía i.v. o i.m. cada 2-4 h, según sea necesario para reducir al mínimo los síntomas de abstinencia sin provocar una sedación excesiva. La fenitoína no suele ser útil a menos que aparezca EE (diazepam 5-10 mg i.v. o i.m. cada 2-4 h**).

2. Hay que intentar derivar al paciente a un programa apropiado de tratamiento de drogodependencias aunque se considere que la probabilidad de éxito es mínima.

Epilepsia «lesional» (sintomática de una lesión cerebral estructural)

Introducción

1. Aunque las lesiones estructurales representan menos de la mitad de los casos de epilepsia, este porcentaje es mucho más alto en los pacientes con epilepsias parciales y los que presentan epilepsia de aparición tardía, especialmente después de los 60 años.

a. En edades tempranas, las muestras histológicas sugieren que las alteraciones estructurales microscópicas, con frecuencia trastornos del desarrollo cortical (en particular heterotopias), constituyen la base de muchos casos de epilepsia parcial resistente al tratamiento de aparición en la adolescencia o la edad adulta.

** Tratamientos disponibles en España.

b. Otras causas importantes son:

1) Neoplasias, entre ellas tumores cerebrales benignos como los gangliogliomas, los oligodendrogliomas, los tumores neuroepiteliales disembrioplásicos y los astrocitomas pilocíticos. El cáncer metastásico y los gliomas de gran malignidad explican un gran porcentaje de los casos que aparecen después la quinta década de vida.

2) Infecciones, en particular infecciones parasitarias como la cisticercosis, pero también secuelas a largo plazo de la meningoencefalitis bacteriana y vírica.

3) Traumatismo cerebral, especialmente traumatismo craneal penetrante pero también cerrado si es moderado o grave.

4) Accidente cerebrovascular, tanto hemorrágico como isquémico.

5) Alteraciones vasculares congénitas o adquiridas, como malformaciones arteriovenosas o angiomas cavernosos.

2. Las manifestaciones clínicas dependen en gran medida de la localización de la lesión, aunque la correlación no es ni mucho menos perfecta, ya que la descarga ictal puede iniciarse en una zona adyacente antes que en la propia lesión (según el tipo de lesión) y es posible que no provoque síntomas ni signos hasta que se haya propagado por ese hemisferio o incluso al hemisferio contralateral.

a. Las lesiones que provocan crisis sintomáticas agudas o epilepsia posterior suelen tener una localización cortical o subcortical antes que profunda.

b. Las lesiones frontoparietales próximas a la corteza sensitivomotora primaria habitualmente generan fenómenos motores y sensitivomotores contralaterales, mientras que las lesiones en otras zonas del lóbulo frontal generan otras manifestaciones: posturas bilaterales con lesiones próximas al área motora suplementaria ubicada en la línea media, o automatismos y experiencias emocionales enérgicos con la afectación orbitofrontal y de la circunvolución del cíngulo.

c. Por regla general, las epilepsias del lóbulo frontal suelen producir crisis breves y frecuentes que aparecen durante el sueño.

d. Las epilepsias del lóbulo temporal difieren en función de si su origen es medial o lateral; las crisis temporales mediales con frecuencia se caracterizan por un malestar epigástrico ascendente u otro trastorno neurovegetativo, además de auras emocionales u olfatorias anteriores a la CPC que evolucionan desde la mirada fija con el paciente inmóvil hasta automatismos orales. Con frecuencia, estas CPC duran de 2 min a 3 min y van seguidas de confusión postictal.

e. Las crisis del lóbulo temporal lateral están asociadas a fenómenos auditivos, del lenguaje o a veces visuales.

f. Las epilepsias del lóbulo parietal y occipital pueden comprender crisis parciales caracterizadas por alucinaciones visuales elementales o formadas, o por distorsiones de la percepción espacial, incluido el vértigo.

Fisiopatología

Los mecanismos por los cuales las lesiones estructurales provocan hiperexcitabilidad neuronal no se comprenden bien y es probable que varíen según el tipo de lesión. Los trastornos del desarrollo cortical, por ejemplo, comprenden neuronas que pueden tener receptores, canales o conexiones anómalos, mientras que las lesiones destructivas y de tejidos extraños pueden dañar neuronas o poblaciones neuronales específicas y reducir la inhibición o aumentar la excitación a escala neuronal o de red. Con las lesiones hemorrágicas, el hierro puede ser epileptógeno cuando se aplica a la corteza.

Pronóstico

El pronóstico del control de las crisis difiere según el tipo y la localización de la lesión. Por ejemplo, la esclerosis temporal mesial, una lesión del hipocampo asociada con frecuencia a CF prolongadas en la infancia y a la aparición de crisis parciales en la adolescencia o la primera etapa de la edad adulta, con frecuencia es resistente al tratamiento farmacológico, pero es posible tratarla mediante cirugía. Entre los pacientes con neoplasias, el pronóstico global depende de la probabilidad de que vuelva a aparecer un cáncer tras la resección, especialmente si la recivida está asociada a transformación maligna, como se observa con los astrocitomas.

Diagnóstico

El diagnóstico de las lesiones estructurales ha vivido una verdadera revolución gracias a la TC y especialmente a la RM, que pueden mostrar con fiabilidad no sólo neoplasias, abscesos y alteraciones vasculares, sino también numerosos trastornos del desarrollo cortical y lesiones neurogliales como la esclerosis temporal mesial.

Tratamiento

1. Cualquiera de los fármacos eficaces para tratar las crisis parciales y tónico-clónicas puede utilizarse en los pacientes con epilepsia lesional; no se ha demostrado especificidad farmacológica respecto a la localización de la lesión. En Estados Unidos, la carbamazepina y la fenitoína son los fármacos más utilizados inicialmente, pero en poblaciones específicas, el valproato, la lamotrigina, el topiramato, la gabapentina y la oxcarbazepina pueden presentar ciertas ventajas. (De éstos, sólo el valproato y la oxcarbazepina están aprobados por la Food and Drug Administration como monoterapia inicial.)

2. Un porcentaje considerable de los pacientes con epilepsia lesional no responden a los antiepilépticos, por lo que hay que valorar seriamente la cirugía en cualquier paciente con una lesión resecable que pueda explicar de forma verosímil el síndrome epiléptico y cuyas crisis no responden a dos o más antiepilépticos apropiados en dosis razonables. En muchos casos, la resección completa de la lesión eliminará las crisis, y en muchos de estos pacientes con el tiempo puede retirarse la medicación; es probable que en algunos casos, el resultado sea mejor si también se extirpa el tejido circundante eléctricamente anómalo.

Cuestiones especiales relacionadas con la epilepsia en las mujeres

Introducción

1. Un 40% de todos los casos de epilepsia, o casi un millón en Estados Unidos, se dan en mujeres en edad de procrear. Las cuestiones que deben tenerse en cuenta comprenden los efectos de las hormonas y el embarazo sobre la epilepsia, la influencia de los antiepilépticos y las crisis en el embarazo y el desenlace de éste, la lactancia materna y otras cuestiones relacionadas con el cuidado infantil.

2. Es importante reconocer que los inductores enzimáticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, y en menor medida oxcarbazepina y topiramato) pueden aumentar el metabolismo de las hormonas y provocar el fracaso de los anticonceptivos orales. Si no hay ningún otro método eficaz disponible, es posible utilizar anticonceptivos orales, pero sólo en dosis medias o altas, y aun así el índice de fracaso está por encima del índice de referencia.

Fisiopatología

1. Aproximadamente la tercera parte de las mujeres con epilepsia, especialmente las que sufren crisis parciales y quizá del lóbulo temporal, refieren un aumento de las crisis poco antes de la menstruación o durante la ovulación. Estas crisis, denominadas «catameniales», probablemente reflejen los importantes efectos de las hormonas sobre la excitabilidad neuronal.

- **a.** En general, los estrógenos aumentan la excitabilidad, y la progesterona (en particular la alopregnenolona) posee efectos inhibidores. Es probable que la relación de las concentraciones crecientes y decrecientes de estas dos clases de hormonas explique la variación menstrual, y puede afectar a las fluctuaciones de las crisis durante y después de la menopausia.
- **b.** A veces, la determinación de las concentraciones de antiepilépticos durante el ciclo menstrual muestra alteraciones en la absorción o el metabolismo que pueden explicar las reagudizaciones.

2. Los mecanismos por los cuales los antiepilépticos provocan teratogenia no se comprenden bien y pueden ser diferentes para diferentes antiepilépticos.

- **a.** Una hipótesis es que los metabolitos reactivos de los antiepilépticos dan lugar a una lesión oxidativa de las células fetales.
- **b.** La carencia de folato también está asociada a varios antiepilépticos y en ocasiones afecta negativamente a la división de las células fetales.

Pronóstico

1. Las mujeres con epilepsia catamenial pueden sufrir menos crisis después de la menopausia, aunque algunas refieren una reagudización durante la menopausia. En relación con la teratogenia de los antiepilépticos, la monoterapia con los antiguos fármacos fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y valproato está asociada a aproximadamente una duplicación del índice de las principales malformaciones congénitas, que pasa del 2% al 3% en la situación inicial, a un intervalo del 4% al 7%; asimismo, el valproato y, en menor medida, la carbamazepina elevan el riesgo de anomalías congénitas del tubo neural. Puesto que los órganos principales se forman durante el primer trimestre, el riesgo de malformaciones importantes no es un problema tras este período. Se está investigando activamente la posibilidad de que la exposición fetal al final del embarazo tenga efectos sobre el desarrollo neuroconductual.

2. Durante el embarazo, alrededor de una tercera parte de las mujeres sufre un aumento de las crisis y no está claro si este porcentaje ha disminuido en los últimos años gracias a la mayor conciencia de la necesidad de incrementar las dosis de los fármacos a medida que avanza el embarazo. Las crisis pueden afectar negativamente al embarazo, ya sea provocando caídas u otros accidentes o, como mínimo en el caso

de las crisis convulsivas, causando sufrimiento fetal.

Diagnóstico

El diagnóstico de las reagudizaciones de las crisis catameniales se establece mediante un diario detallado de las crisis y las menstruaciones. Es necesario un seguimiento neurológico y ginecológico de cerca para diagnosticar las complicaciones del embarazo relacionadas con la epilepsia.

Tratamiento

1. Las reagudizaciones de las crisis catameniales pueden tratarse mediante un incremento temporal de la dosis inicial de antiepiléptico, especialmente si se han puesto de manifiesto fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas, mediante la adición de acetazolamida, 250-1 000 mg/día durante 10-14 días (empezando a mitad de ciclo) o mediante la administración de pastillas para chupar de progesterona natural, 300-800 mg/día durante la segunda mitad del ciclo, con una reducción gradual durante los 2 a 3 días siguientes al inicio de la menstruación. Este último tratamiento se está estudiando activamente; los efectos adversos comprenden depresión, mastalgia e hipercoagulabilidad.

2. Para reducir al mínimo la teratogenia de los antiepilépticos, hay que emplear un método anticonceptivo eficaz y todas las mujeres en edad de procrear deben recibir un aporte complementario de folato; la dosis óptima no se ha determinado, pero hay que administrar diariamente como mínimo 0,4 mg y quizá hasta 4 mg.

- **a.** Hay que evitar la administración de múltiples fármacos (politerapia) y sopesar la retirada del fármaco antes de la concepción en las mujeres sin crisis durante como mínimo 2 años y en las que no se ha demostrado el diagnóstico de epilepsia; en este último caso, la monitorización vídeo-EEG puede ser decisiva.
- **b.** Hay que utilizar el antiepiléptico más eficaz para una persona en la menor dosis que controle las crisis, especialmente las crisis tónico-clónicas de generalización secundaria o primaria, que es muy probable que acarreen riesgo para la madre y el feto.
- **c.** Las mujeres con antecedentes familiares de anomalías congénitas del tubo neural probablemente no deberían utilizar valproato ni carbamazepina si existe la posibilidad de embarazo.
- **d.** En Estados Unidos, para conocer los posibles efectos teratógenos de los nuevos fármacos hay que animar a las mujeres embarazadas que toman antiepilépticos a que se pongan en contacto con las autoridades sanitarias competentes.

3. El tratamiento durante el embarazo debe comprender la determinación de las concentraciones plasmáticas del fármaco cada 1 a 3 meses, incluidas las concentraciones circulantes de fármacos con alto nivel de fijación a las proteínas

plasmáticas. Las concentraciones totales y, en menor medida, circulantes, suelen disminuir conforme avanza el embarazo y normalmente hay que aumentar las dosis.

a. A veces se recomiendan 10-20 mg/día de vitamina K durante el último mes de embarazo, especialmente en las madres que toman inductores enzimáticos, y se administra sistemáticamente vitamina K al bebé para evitar la hemorragia neonatal.

b. Las crisis durante el parto, que se han descrito en un 1% al 2% de las mujeres epilépticas, pueden evitarse mediante la administración de antiepilépticos por vía parenteral cuando la absorción está en duda; también puede sopesarse el uso del lorazepam parenteral o sublingual, aunque hay riesgo de sedación neonatal (diazepam parenteral**).

** Tratamiento disponible en España.

c. Tras el parto, las concentraciones plasmáticas aumentan durante un período de días a semanas, y habitualmente hay que reducir las dosis para evitar la toxicidad.

4. Hay que aconsejar a las madres primerizas que padecen epilepsia que cambien al bebé en el suelo, que no lo bañen solas y que tomen otras precauciones razonables acordes con la naturaleza de sus crisis. Aunque todos los antiepilépticos pueden detectarse en la leche materna, especialmente los que no tienen un alto nivel de fijación a las proteínas plasmáticas, no se han identificado riesgos específicos aparte de la sedación con los barbitúricos y las benzodiazepinas, y es probable que los efectos beneficiosos de la lactancia materna sean mayores que los riesgos.

Toxemia del embarazo

Introducción

1. La toxemia del embarazo es un síndrome exógeno que aparece en la segunda mitad del embarazo y consiste en alteraciones sistémicas que comprenden hipertensión arterial con edema y proteinuria; con frecuencia hay coagulopatía y disfunción hepática.

2. La afección cerebral es parecida a la asociada a la encefalopatía hipertensiva y comprende cefalea y edema cerebral, que con frecuencia causan fenómenos visuales y crisis parciales o tónico-clónicas (probablemente de generalización secundaria).

3. Normalmente hay hiperreflexia.

4. La presencia de coma o crisis indica la evolución de preeclampsia a eclampsia.

Fisiopatología

El mecanismo subyacente de la toxemia se desconoce, pero puede reflejar una alteración de la función endotelial; los efectos sobre el cerebro son parecidos a los de la encefalopatía hipertensiva y es probable que estén relacionados con la pérdida de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, especialmente en las regiones cerebrales posteriores.

Pronóstico

La eclampsia tiene un índice de mortalidad materna del 1% al 2%, y en una tercera parte de los casos aparecen complicaciones fetales.

Diagnóstico

La eclampsia normalmente la diagnostica el ginecólogo basándose en las características clínicas que se han descrito antes.

Tratamiento

1. El único procedimiento para invertir la eclampsia subyacente es provocar el parto.
2. No obstante, las crisis deben tratarse y en algunos casos está justificado el tratamiento preventivo. Tradicionalmente, los ginecólogos han sido partidarios de utilizar sulfato de magnesio para tratar o evitar las crisis eclámpticas y los neurólogos han preferido el uso de antiepilépticos tradicionales como la fenitoína. Pese a algunos problemas metodológicos, los estudios recientes han sido más favorables a la estrategia de los ginecólogos.
3. El sulfato de magnesio puede administrarse por vía i.v. en una dosis de 20 mg en una solución al 20% (4 g) durante 4 min, con una dosis de mantenimiento de 1-3 g/h, o en una dosis de 5-10 mg por vía i.m. cada 4 h, con ajuste de la dosis hasta 3-5 mmol y vigilancia por si aparecen arreflexia y debilidad, que podrían presagiar insuficiencia ventilatoria. Puede sopesarse la adición de fenitoína, 15-20 mg/kg, en especial si las crisis se dan con unas concentraciones adecuadas de magnesio; en la fase aguda también puede utilizarse lorazepam, 2-4 mg por vía i.v. (en la fase aguda también puede utilizarse diazepam en dosis de 5-20 mg**).

Crisis y epilepsia en el anciano

Introducción

1. La incidencia tanto de crisis sintomáticas agudas como de epilepsia aumenta después

de los 60 años y, en los ancianos, el índice anual de primeras crisis supera los 100 casos por cada 100 000 pacientes.

2. La causa más frecuente es un accidente cerebrovascular previo, tanto isquémico como hemorrágico, pero los trastornos degenerativos, entre ellos la enfermedad de Alzheimer y los tumores cerebrales metastásicos y primarios, también son importantes factores contribuyentes.

** Tratamiento disponible en España.

Fisiopatología

Los mecanismos por los cuales los procesos antes mencionados causan crisis y epilepsia dependen del tipo de lesión y no se comprenden bien.

Pronóstico

En términos generales, el pronóstico depende de la causa específica y de las afecciones concurrentes, pero en la mayoría de los casos las crisis responden al tratamiento con antiepilépticos como mínimo igual de bien que en los jóvenes.

Diagnóstico

1. El diagnóstico diferencial de la disfunción neurológica transitoria es parecido al que se ha resumido antes, pero en el anciano, la probabilidad de que aparezcan crisis psicógenas no epilépticas es menor que en los jóvenes y el riesgo de que existan causas fisiológicas como el síncope o el AIT es más alto.

2. Puede que sea necesaria una monitorización EEG o vídeo-ECG prolongada. Entre los trastornos del sueño, el trastorno de la conducta durante el sueño REM es una parasomnia mucho más común en el anciano y con frecuencia está asociada a trastornos motores extrapiramidales; el diagnóstico requiere una polisomnografía.

Tratamiento

1. Cualquiera de los antiepilépticos tradicionales o nuevos que se han mencionado antes puede utilizarse en la población anciana, pero las dosis iniciales deben ser más bajas y aumentarse más lentamente.

2. En los pacientes que toman anticoagulantes u otros fármacos cuyo metabolismo puede ser alterado por los inductores enzimáticos, los antiepilépticos como la fenitoína y la

carbamazepina han de emplearse con precaución, particularmente en las personas que padecen trastornos del ritmo cardíaco. La predisposición a experimentar los efectos adversos de los barbitúricos o las benzodiazepinas sobre el SNC es una razón que desaconseja del uso de estos fármacos cuando existen otras opciones.

3. En los pacientes que toman múltiples fármacos para otras afecciones, hay que plantearse seriamente el uso de antiepilépticos con interacciones farmacológicas mínimas, como la gabapentina, la lamotrigina o el levetiracetam; los fármacos como la gabapentina y el levetiracetam, que se metabolizan principalmente por el riñón, deben dosificarse de acuerdo con la función renal.

Estado epiléptico

Introducción

1. El estado epiléptico (EE) es la urgencia neurológica más frecuente y afecta de 50 000 a 200 000 personas al año en Estados Unidos.
2. Suele definirse como un período de 30 min o más de crisis ininterrumpidas o recurrentes sin recuperación de la función basal, aunque algunos han abogado por un umbral de tan sólo 5 min a 10 min porque la mayoría de las crisis tónico-clónicas finalizan al cabo de 1 min a 2 min.
3. Aunque cualquier tipo de crisis puede evolucionar a EE, el tipo más importante y más frecuente es el EE convulsivo generalizado, en que las crisis tónico-clónicas pueden experimentar una generalización primaria o secundaria. Otros tipos importantes comprenden el EE parcial complejo, el EE de ausencia, el EE mioclónico y la epilepsia parcial continua.

Fisiopatología

1. El EE refleja el fallo de los mecanismos habituales de interrupción de las crisis. No se comprende bien por qué esto sólo sucede en ciertas circunstancias. y los tumores cerebrales metastásicos y primarios, también son importantes factores contribuyentes.
   - **a.** Los mecanismos de lesión neuronal comprenden la hipoxia-isquemia y la excitotoxicidad. Esta última puede llevar a muerte neuronal aunque se mantengan la oxigenación y el flujo sanguíneo; en modelos animales, tiene lugar una cascada de sucesos que culminan en pérdida neuronal al cabo de 30 min a 60 min de crisis ininterrumpidas.
   - **b.** Los trastornos sistémicos que pueden predisponer a lesión neurológica comprenden la hipotensión arterial (normalmente tras hipertensión arterial inicial), la combinación de acidosis láctica y respiratoria, la arritmia cardíaca o el infarto, la hipertermia y la lesión renal por rabdomiólisis.
2. Cualquiera de las causas de las crisis sintomáticas agudas puede llevar a EE. Estas

causas comprenden retirada de fármacos o intoxicación por fármacos, trastornos metabólicos, traumatismo craneal, infección del SNC, parada cardíaca o accidente cerebrovascular.

a. El EE puede aparecer en pacientes con epilepsia preexistente de cualquier causa, especialmente si las crisis no están bien controladas o los antiepilépticos no se toman o no se absorben correctamente.

b. Especialmente en los niños, el EE puede ser el primer síntoma de epilepsia idiopática o criptógena.

Pronóstico

1. El pronóstico del EE convulsivo generalizado varía con la edad, la etiología y la duración.

2. La mortalidad oscila del 2% al 3% en los niños hasta más del 30% en los adultos, especialmente los ancianos.

a. La lesión anóxica es la que acarrea la mortalidad más alta y la abstinencia alcohólica o la retirada de antiepilépticos, la más baja.

b. El EE convulsivo de más de 1 h a 2 h de duración está asociado a un aumento de la mortalidad de un 20%.

3. La morbilidad neurológica es más difícil de demostrar que la mortalidad, pero sin duda guarda relación con la etiología y probablemente también la duración del EE.

Diagnóstico

1. Hay que pensar en un posible diagnóstico de EE convulsivo generalizado cuando una persona sufre una convulsión presenciada y no empieza a despertarse a los pocos minutos, especialmente cuando se produce una convulsión posterior.

a. Hay que distinguir esta afección de las crisis repetitivas, en las que el paciente se despierta entre crisis. Aunque estos grupos de crisis pueden evolucionar a EE y es necesario tratarlas, la urgencia es menor que con el EE persistente.

b. A medida que el EE avanza, la actividad motora puede atenuarse y entonces el diagnóstico depende de una anamnesis de convulsiones anteriores, avalada por los hallazgos del EEG ictal.

c. Las crisis psicógenas no epilépticas o seudocrisis pueden ser en algunos casos prolongadas y difíciles de distinguir del EE convulsivo generalizado, pero tras las crisis convulsivas suele aparecer hipoxemia, aumento de la concentración de creatina fos-focinasa y acidosis, y su ausencia ha de despertar sospechas. En la exploración hay que buscar conductas de evitación u otros signos de consciencia; en algunos casos puede que sea necesario un EEG.

d. En los pacientes comatosos, pueden haber posturas flexoras o extensoras, y la

tormenta simpática paroxística (a veces denominada crisis diencefálica) también tiene una base no epiléptica y responde a los opiáceos, los fármacos dopaminérgicos o los inhibidores del sistema nervioso autónomo, pero no a los antiepilépticos.

2. Con frecuencia, el EEG es necesario para diagnosticar formas menos comunes de EE, como el EE parcial complejo, el EE de ausencia o el EE mioclónico postanóxico.

a. El EE parcial complejo suele aparecer en pacientes con antecedentes de epilepsia parcial, pero puede ser el síntoma inicial de la epilepsia o de una lesión neurológica aguda. Desde el punto de vista clínico, se produce una obnubilación prolongada, normalmente con ciclos de unos minutos de duración que corresponden a las fases ictal o postictal de CPC diferenciadas.

b. En el EE de ausencia o estupor con puntas-ondas se observa una reactividad casi constantemente reducida con descargas bilaterales sincrónicas de punta-onda en el EEG. Aunque el sensorio está obnubilado, el grado de deterioro puede ser bastante sutil. También puede presentarse un estado de confusión agudo en el adulto o, rara vez, como un trastorno psicótico.

c. El EE mioclónico aparece de forma muy frecuente y muy alarmante después de una lesión hipóxico-isquémica, y puede presentarse como sacudidas variablemente rítmicas masivas o más sutiles; el EEG suele poner de manifiesto un fondo relativamente plano con polipuntas y artefactos que corresponden a las sacudidas.

d. La epilepsia parcial continua es una forma de EE parcial simple que consiste en sacudidas de las extremidades casi constantes que pueden ser bastante distales y sutiles. Con frecuencia está asociada a lesiones estructurales, o en el síndrome pediátrico específico de la encefalitis de Rasmussen, a un trastorno inflamatorio progresivo en un único hemisferio.

Tratamiento

1. Debido al riesgo significativo de morbimortalidad con el EE prolongado, se recomienda aplicar un protocolo de tratamiento basado en la cronología. La siguiente propuesta incluye elementos de varios protocolos publicados:

0-10 min: evaluar y mantener la función cardiorrespiratoria. Administrar oxígeno nasal (O_2) e introducir un tubo endotraqueal si es necesario. Realizar la anamnesis (especialmente duración de las crisis, crisis anteriores, fármacos, etc.) y llevar a cabo una exploración física y neurológica. Colocar una vía intravenosa (salina isotónica) y tomar una muestra de sangre para las concentraciones sanguíneas de antiepilépticos, el análisis toxicológico, el hemograma, la glucosa, los electrólitos, el calcio y el magnesio, y las pruebas de la función hepática. Administrar 100 mg de tiamina y 50 ml de glucosa al 50% por vía i.v. Solicitar

monitorización EEG pero no retrasar el tratamiento.

11-30 min: administrar lorazepam, 1-2 mg/min hasta 0,1 mg/kg. Otra opción es administrar diazepam en una dosis de 2-4 mg/min hasta 20 mg. (Estar preparado para proporcionar asistencia respiratoria inmediatamente al administrar las benzodiazepinas). Simultánea o inmediatamente después, iniciar la infusión de fenitoína mediante una vía i.v. distinta a una velocidad de 50 mg/min, o fosfenitoína, 150 mg de equivalentes de fenitoína por minuto, hasta 20 mg/kg. En los pacientes que se sabe o se cree que toman antiepilépticos, no esperar a obtener las concentraciones plasmáticas para iniciar la infusión. Monitorizar el EEG y la tensión arterial, y tratar la fiebre con antipiréticos y refrigeración (diazepam como única opción**).

31-60 min: si las crisis persisten, administrar 5-10 mg/kg adicionales de fenitoína. Si no es eficaz, administrar fenobarbital en una dosis de 50-100 mg/min hasta un máximo de 20-25 mg/kg. Otra opción es administrar valproato, 20-30 mg/kg por vía i.v. durante 5-10 min. Algunos se saltarían este paso y, tras la intubación y mientras se registra el ECG, pasarían directamente al siguiente paso (si hay contraindicación al valproato, administrar levetiracetam en dosis de 1 000-1 500 mg i.v. cada 12 h**).

A partir de los 60 min: en este momento las opciones son anestesia con barbitúricos, midazolam o propofol, todos ellos por vía i.v. en unas dosis suficientes para inhibir las convulsiones y, lo que es igualmente importante, las crisis electrográficas (se aconseja monitorización EEG constante).

a. El barbitúrico que suele utilizarse es el pentobarbital, en una dosis de carga de 1,5-15 mg/kg administrada a una velocidad de 25 mg/min hasta que aparece el patrón de salva-supresión o se ha inhibido claramente la actividad epileptiforme. Mantener una velocidad de infusión de 0,5-5 (mg/kg)/h durante como mínimo varias horas antes de disminuir la dosis progresivamente para comprobar si las crisis recidivan. Si recidivan, administrar 50 mg en inyección i.v. rápida y aumentar la velocidad de infusión en 0,5-1 (mg/kg)/h. Otras opciones son el fenobarbital en inyección i.v. rápida, 5-10 mg/kg administrados a intervalos de 20 min.

b. El midazolam se administra en una dosis de carga de 0,15-0,20 mg/kg seguida de una infusión de 0,05-0,3 (mg/kg)/h.

c. El propofol se administra en una inyección i.v. rápida de 1-3 mg/kg durante 5 min, que se repite si es necesario, seguida de una infusión de mantenimiento de 2-4 (mg/ kg)/h, que puede aumentarse según sea necesario tras las infusiones i.v. rápidas hasta 15 (mg/kg)/h según lo permita la tensión arterial.

2. El fármaco empleado para provocar el coma debe retirarse gradualmente después de 1 o 2 días, pero manteniendo unas concentraciones terapéuticas elevadas de fenitoína (18-30 mg/l), fenobarbital (25-50 mg/l) y valproato (70-120 mg/l) durante la infusión de anestesia para proporcionar protección contra las crisis recurrentes durante la disminución progresiva de la dosis.

** Tratamientos disponibles en España.

3. La hipotensión arterial durante la infusión de cualquiera de los fármacos mencionados debe tratarse mediante el enlentecimiento o la interrupción de la infusión y la administración de líquidos y vasotensores según sea necesario. Quizá sea necesario administrar bicarbonato sódico para evitar una crisis circulatoria por acidosis grave, pero la hipercorrección debe evitarse porque la alcalosis hace que las neuronas se vuelvan hiperexcitables y la acidosis leve puede ser protectora.

4. También se ha propuesto el tiopental como alternativa al pentobarbital, pero puede tener más efectos secundarios cardiovasculares y una farmacocinética menos previsible. El uso de anestésicos inhalados (halotano, isoflurano) es polémico y exige la ayuda de los anestesiólogos.

5. El tratamiento de otras formas de EE depende del equilibrio entre los riesgos del tipo específico de crisis y los del tratamiento, especialmente si se requiere intubación y una estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos.

- **a.** Para el EE parcial complejo y la epilepsia parcial continua pueden utilizarse fenitoína, fenobarbital y valproato, al igual que cualquiera de los otros antiepilépticos útiles contra las crisis parciales o los antiepilépticos de amplio espectro; la carbamazepina, la oxcarbazepina, la gabapentina y el levetiracetam en particular (este último en Estados Unidos) pueden administrarse por v.o. o sonda nasogástrica o gástrica, y es posible alcanzar dosis terapéuticas relativamente rápido.
- **b.** El coma inducido por fármacos no suele utilizarse a menos que el nivel de consciencia del paciente siga deteriorándose pese al tratamiento.
- **c.** Para el EE de ausencia verdadero, las benzodiazepinas deben ir seguidas de fármacos de amplio espectro, especialmente valproato; pueden probarse fármacos específicos para las crisis parciales en los adultos sin antecedentes de epilepsia generalizada, ya que a veces un síndrome parecido puede representar un episodio de generalización secundaria.
- **d.** Con frecuencia, la epilepsia parcial continua es resistente a los antiepilépticos mencionados antes, pero puede responder al felbamato.
- **e.** En el caso especial de la encefalitis de Rasmussen, los casos clínicos han puesto de manifiesto como mínimo un efecto beneficioso transitorio con concentrado de inmunoglobulinas o plasmaféresis, pero quizá sea necesaria una intervención quirúrgica mediante hemisferectomía, especialmente si ya se ha perdido la función de la extremidad superior contralateral.
- **f.** El EE mioclónico postanóxico puede responder a las benzodiazepinas o al valproato, y es posible administrar un antiepiléptico relativamente no sedante como la fenitoína para evitar las crisis tónico-clónicas, pero existen pocos

indicios de que un pronóstico ya negativo pueda modificarse mediante el tratamiento con antiepilépticos.

6. En general, el diagnóstico y el tratamiento correctos del EE constituyen un desafío y una oportunidad para evitar las complicaciones yatrógenas y mejorar el resultado del paciente.

Bibliografía

Annegers JF, Hauser WA, Lee JR, et al. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935–1984. *Epilepsia.* 1995;36:327–333.

Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology.* 1991;41:965–972.

Bromfield E, Henderson G. Seizures and cerebrovascular disease. In: Ettinger AB, Devinsky O, eds. *Managing Epilepsy and Co-existing Disorders.* Boston: Butterworth-Heinemann; 2001:269–290.

Browne TR, Holmes GL. *Handbook of Epilepsy.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.

Browne TR, Holmes GL. Epilepsy. *N Engl J Med.* 2001;344:1146–1151.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for the revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981;22:489–501.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for the revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia.* 1989;30:389–399.

Deray M, Resnick T, Alvarez L. *Complete Pocket Reference for the Treatment of Epilepsy.* Miami: C.P.R. Educational Services; 2001.

Devinsky O. Patients with refractory seizures. *N Engl J Med.* 1999;340:1565–1570.

D'Onofrio G, Rathlev NK, Ulrich AS, et al. Lorazepam for the prevention of recurrent seizures related to alcohol. *N Engl J Med.* 1999;340:915–919.

Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook.* Philadelphia: Lippincott–Raven; 1998. Engel J Jr. Current concepts: surgery for seizures. *N Engl J Med.* 1996;10:647–652.

First Seizure Clinical Trial Group. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked generalized tonic–clonic seizure. *Neurology.* 1993;43:478–483.

Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia.* 1993;34:453–468.

Heck C, Helmers SL, DeGiorgio CM. Vagus nerve stimulation therapy, epilepsy, and device parameters: scientific basis and recommendations for use. *Neurology.* 2002;59[6 Suppl. 4]:S31–S37.

Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000;342:314–319.

Leppik I. *Contemporary Diagnosis and Management of the Patient with Epilepsy.* 5th ed. Newtowne, PA: Handbooks in Health Care; 2001.

Lowenstein DH, Alldredge BK. Current concepts: status epilepticus. *N Engl J Med.* 1998;338:970–976.

Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Randomized study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet.* 1991;337:1175–1180.

Morrell MJ. Guidelines for the care of women with epilepsy. *Neurology.* 1998;51[Suppl. 4]:S21–S27.

Pellock JM. Treatment of seizures and epilepsy in children and adolescents. *Neurology.* 1998;51[Suppl. 4]:8–14.

Schmidt D. The clinical impact of new antiepileptic drugs after a decade of use in epilepsy. *Epilepsy Res*. 2002;50:21–32.

Theodore WH, Porter RJ, Albert P, et al. The secondarily generalized tonicclonic seizure: a videotape analysis. *Neurology.* 1994;44:1403–1407.

Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med.* 2001;345:311–318.

Working Group on Status Epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus. *JAMA.* 1993;270:854–859.

Wyllie E, ed. *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice.* Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001.

MAREO

Robert W. Baloh

3

MAREO

Introducción

Descripción

1. El mareo es una sensación de alteración de la orientación en el espacio.
2. Puede estar causado por numerosos mecanismos fisiopatológicos distintos.

Anamnesis

1. Describir la sensación.
2. Cómo empezó.
3. Cuánto dura.
4. Con qué frecuencia aparece.
5. Circunstancias que lo provocan.
6. Síntomas asociados.
7. Fármacos.

Clasificación (subtipos comunes)

1. Presíncope (mareo próximo al desmayo): sensación de ligero aturdimiento, la sensación que uno experimenta antes de sufrir una pérdida de consciencia o una lipotimia.
2. Mareo psicofisiológico: sensación de disociación, como si uno hubiera abandonado su propio cuerpo. Los pacientes emplean términos como «flotar» o «nadar».
3. Desequilibrio: los pacientes puede emplear el término «mareado» para describir una sensación de desequilibrio que sólo aparece cuando están en bipedestación o al caminar, y que no está relacionada con una sensación anómala en la cabeza.
4. Vértigo: una ilusión de movimiento, normalmente de rotación, aunque a veces los pacientes la describen como una sensación de desplazamiento o inclinación lineal.

Epidemiología

1. El mareo es frecuente en todos los contextos y grupos de pacientes.
2. Suele ser más frecuente en la mujer que en el varón.
3. La prevalencia del mareo aumenta con la edad.

4. El presíncope y el vértigo representan los subtipos más frecuentes de mareo, y cada uno de ellos afecta a aproximadamente una tercera parte de los pacientes con mareo.

Fisiopatología

1. Presíncope (mareo próximo a la pérdida de consciencia): el mecanismo del presíncope es una disminución del aporte sanguíneo a todo el cerebro. Cuando el aporte sanguíneo disminuye parcialmente, los pacientes experimentan un ligero aturdimiento; si la disminución es mayor, se produce un síncope.
   a. Las arritmias cardíacas provocan episodios espontáneos de presíncope que pueden aparecer en cualquier posición y estar asociados a otros síntomas cardíacos, entre ellos dolor torácico y palpitaciones.
   b. Normalmente, la hipotensión arterial ortostática se debe a hemorragia aguda, hipovolemia y a la administración de diuréticos o antihipertensores. Cuando el paciente se pone de pie, se acumula sangre en las extremidades y la vasculatura esplácnica debido a la fuerza de la gravedad.
   c. El presíncope vasovagal (o de origen neural) suele aparece cuando el paciente está en bipedestación, pero a diferencia de lo que sucede en la hipotensión arterial ortostática, la tensión arterial no necesariamente disminuye de inmediato cuando el paciente se pone de pie. El mecanismo no se comprende del todo, pero empieza con una señal aferente procedente de los mecanorreceptores viscerales arteriales.
   d. La hiperventilación provoca un presíncope mediante la reducción del contenido de dióxido de carbono en la sangre, produciendo de ese modo una constricción de la vasculatura cerebral.

2. Mareo psicofisiológico: el mecanismo del mareo psicofisiológico no se comprende bien, pero se cree que es consecuencia del deterioro de la integración central de las señales sensitivas. La ansiedad aguda y crónica son síntomas asociados frecuentes.

3. Desequilibrio: puede ser el resultado de la pérdida de las señales sensitivas periféricas (la mayoría de las veces vestibulares, propioceptivas o visuales) o de lesiones centrales que afectan a los centros motores de los ganglios basales, el cerebelo y la corteza.

4. Vértigo: indica un desequilibrio del tono vascular. Puede ser el resultado de la pérdida de las señales periféricas provocada por una lesión del laberinto o del nervio vestibular, o estar causado por la afectación unilateral de la actividad de los núcleos vestibulares o el vestibulocerebelo.
   a. El vértigo postural benigno (VPB) (también denominado «vértigo postural paroxístico benigno») es con diferencia la causa más frecuente de vértigo. Es consecuencia de que los cristales de carbonato cálcico (que normalmente están adheridos a la mácula del utrículo) la mayoría de las veces flotan libremente en el conducto semicircular posterior. Al cambiar de postura, los cristales se

mueven dentro de la endolinfa y desplazan la cúpula.

b. A menudo, tras una enfermedad vírica aparece una vestibulopatía periférica aguda (neuronitis vestibular), y los estudios anatomopatológicos ponen de manifiesto la atrofia de uno o más troncos de los nervios vestibulares, lo que es muy indicativo de infección o proceso postinfeccioso.

c. Síndrome de Ménière: el principal signo anatomopatológico es el aumento del volumen de la endolinfa, que está asociado a la distensión de todo el sistema endolinfático. Las roturas del laberinto membranoso podrían explicar los episodios súbitos que son característicos del síndrome.

d. Migraña: un vasoespasmo o un defecto metabólico heredado podrían explicar el vértigo episódico frecuentemente asociado.

e. La insuficiencia vertebrobasilar (IVB) suele estar causada por la ateroesclerosis de las arterias subclavia, vertebral y basilar. El vértigo también es frecuente con el infarto de la porción lateral del tronco encefálico o el cerebelo.

f. Los tumores del ángulo pontocerebeloso crecen lentamente, lo que permite que el sistema vestibular se adapte, de manera que suelen provocar una sensación vaga de desequilibrio antes que vértigo agudo.

Pronóstico

1. Presíncope.

a. Normalmente benigno.

b. Algunas causas cardíacas pueden ser potencialmente mortales.

c. La hipotensión arterial ortostática asociada a enfermedades neurológicas degenerativas, como la enfermedad de Shy-Drager y de Parkinson, puede ser gravemente discapacitante.

2. Mareo psicofisiológico.

a. A menudo persiste durante muchos años.

b. Puede recidivar tras largos períodos de remisión.

c. Suele estar presente durante todo el día.

d. La intensidad varía según el nivel de estrés.

e. Los síntomas asociados de pánico y fobia pueden desencadenar agorafobia.

3. Desequilibrio.

a. La pérdida sensitiva periférica (vestibular, propioceptiva o visual) suele ser leve y provoca una marcha cautelosa, pero los pacientes mantienen la movilidad.

b. Las causas centrales, como la degeneración o el infarto cerebelosos, provocan un trastorno de la marcha más profundo que con el tiempo se compensa sólo mínimamente.

4. Vértigo.

a. El VPB suele mostrar remisiones espontáneas después de un período de semanas a meses, pero la mayoría de los pacientes tendrá recidivas. La incidencia de VPB aumenta con la edad.

b. Normalmente, la vestibulopatía periférica aguda (neuronitis vestibular) es una enfermedad monofásica que tiene un inicio de varias horas de duración, desaparece de forma gradual a lo largo de varios días y vuelve a la situación basal al cabo de varias semanas. Las recidivas son infrecuentes.

c. El síndrome de Ménière se caracteriza por episodios recurrentes de hipoacusia fluctuante, acúfenos y vértigo que suelen durar varias horas. La evolución natural es una hipoacusia unilateral progresiva de varios años de duración, que alcanza una fase de «agotamiento» en la que los episodios de vértigo remiten.

d. Migraña: en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes aparece vértigo episódico. Los episodios de vértigo pueden aparecer durante la cefalea, antes de ella o, con más frecuencia, de manera totalmente independiente. Suelen durar de minutos a horas y los episodios aparecerán a intervalos irregulares durante muchos años.

e. La IVB suele tener un inicio súbito, normalmente dura varios minutos y suele estar asociada a otros síntomas neurológicos. Puede ser el prodromo de un infarto en el tronco encefálico o el cerebelo.

f. Normalmente, los tumores del ángulo pontocerebeloso están asociados a desequilibrio y mareo leve, y no empeoran a menos que el tumor crezca lo suficiente para comprimir el tronco encefálico o el cerebelo.

Diagnóstico

1. Presíncope.

a. Hipotensión arterial ortostática: descenso demostrado de la tensión arterial media de más de 10 mm Hg a 15 mm Hg cuando el paciente pasa de la posición de decúbito a la bipedestación.

b. Arritmias cardíacas: cualquier paciente con presíncope episódico idiopático debe someterse a monitorización electrocardiográfica (ECG) para buscar pausas sinusales, bradicardia sinusal, fibrilación auricular y taquicardia supraventricular no paroxística.

c. Presíncope provocado por vasopresores: anamnesis características en un paciente sin enfermedad neurológica ni cardiovascular.

d. Hiperventilación: síntomas asociados característicos en presencia de disnea por ansiedad.

2. Mareo psicofisiológico.

a. Síntomas asociados de ansiedad aguda y crónica.

b. Los pacientes suelen centrarse en los síntomas somáticos, especialmente el mareo

y los síntomas neurovegetativos, antes que en la intensa ansiedad asociada a los episodios.

3. Desequilibrio.

- **a.** La marcha atáxica de gran alcance de los trastornos cerebelosos se distingue fácilmente del trastorno leve de la marcha que se observa con la pérdida vestibular o sensitiva.
- **b.** La pérdida vestibular bilateral puede estar asociada o no a hipoacusia. El diagnóstico se basa en la observación de una reducción o una ausencia de la respuesta a la estimulación calórica y rotatoria.

4. Vértigo.

- **a.** VPB: cuando se cambia al paciente rápidamente de la sedestación al decúbito con la cabeza colgando, se provoca una salva de nistagmos verticales de torsión (prueba de Dix-Hallpike). Suele haber unos segundos de latencia, y cansancio con la repetición del cambio de postura.
- **b.** Neuronitis vestibular: perfil clínico característico (vértigo espontáneo prolongado que desaparece gradualmente en cuestión de días), datos de la exploración coherentes con pérdida vestibular periférica unilateral (nistagmo espontáneo y prueba de agitación cefálica positiva), y sin signos y síntomas neurológicos asociados.
- **c.** Síndrome de Ménière: umbrales auditivos fluctuantes (especialmente en las frecuencias bajas) en un paciente con los episodios característicos de vértigo.
- **d.** Migraña: diagnóstico de exclusión en el paciente con episodios de vértigo recurrentes de larga duración, audición normal y cefaleas que cumplen los criterios de la International Headache Society (IHS).
- **e.** IVB: aparece de manera súbita sin ningún factor precipitante evidente, dura unos minutos y luego termina de forma súbita. Casi siempre se observan síntomas asociados, como pérdida de visión, diplopía, disartria, debilidad o entumecimiento.
- **f.** Infarto del tronco encefálico: los síndromes de accidente cerebrovascular que afectan a la circulación posterior normalmente se identifican con facilidad a partir de su combinación característica de signos y síntomas neurológicos.
- **g.** Infarto cerebeloso: puede simular un trastorno del oído interno más benigno. No obstante, la ataxia truncal profunda y un nistagmo de dirección cambiante provocado por la mirada indican una lesión central. La resonancia magnética (RM) es la técnica de elección para visualizar las estructuras cerebrales irrigadas por el sistema vertebrobasilar.
- **h.** Tumores del ángulo pontocerebeloso: normalmente, una audiometría minuciosa seguida de estudios de neuroimagen con RM llevará a un diagnóstico definitivo. La RM con contraste es la técnica de elección porque puede identificar pequeños neurinomas del estatoacústico confinados al conducto auditivo interno, tumores

que se pasan por alto con la tomografía computarizada (TC). La TC puede ser útil para identificar la calcificación o erosión ósea en el interior de los tumores.

Tratamiento

1. Presíncope.

a. Hipotensión arterial ortostática.

1) A menudo, la retirada de los fármacos causantes o la corrección de las causas de la hipovolemia eliminará el presíncope ortostático.

2) En los pacientes con insuficiencia neurovegetativa, el aumento de la ingestión de sal puede aumentar la volemia, y las medias elásticas pueden evitar la acumulación de sangre en las extremidades inferiores.

3) En los casos graves, el corticoesteroide fludrocortisona (que provoca retención de sodio) puede provocar un aumento de la volemia, mientras que el agonista α_1 -adrenérgico midodrina puede aumentar el tono vascular.

b. Presíncope vasovagal.

1) Normalmente, todo cuanto se necesita es una explicación de la naturaleza benigna del trastorno y el mecanismo para tranquilizar al paciente.

2) Aumentar la ingestión de sal y líquidos en la dieta y evitar las afecciones que predisponen a hipotensión arterial o deshidratación.

3) Se ha utilizado una amplia gama de fármacos, entre ellos los β-bloqueantes, la midodrina, los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (IECA) y la fludrocortisona, pero los ensayos aleatorizados controlados con placebo no han demostrado de forma convincente que alguno de estos fármacos sea más eficaz que el placebo. La eficacia del placebo para controlar el presíncope y el síncope vasovagal en estos estudios indica la importancia de las señales corticales en la fisiopatología de los episodios vasovagales.

c. Cardiopatía.

1) El presíncope asociado a deterioro del gasto cardíaco puede ser el signo de aviso de una cardiopatía subyacente grave y hay riesgo de muerte súbita si no se trata de manera apropiada.

2) El tratamiento de la arritmia cardíaca evidentemente depende de la naturaleza de la cardiopatía subyacente, pero la implantación de un marcapasos puede ayudar a muchos pacientes, aunque la cardiopatía no pueda tratarse.

d. Hiperventilación

1) A menudo, el tratamiento eficaz consiste en informar al paciente sobre la naturaleza de círculo vicioso de un episodio de hiperventilación y tranquilizarlo asegurándole que el trastorno es benigno.

2) También resulta útil un programa de ejercicio enérgico en conjunción con

psicoterapia complementaria.

3) El tratamiento farmacológico con tricíclicos o ISRS está indicado cuando existen síntomas asociados de trastorno de angustia. El uso prolongado de tranquilizantes debe evitarse debido a la aparición de tolerancia y dependencia.

2. Mareo psicofisiológico.

a. Los pacientes con mareo psicofisiológico deben comprender que sus síntomas son «reales» debido a las alteraciones fisiológicas que tienen lugar en su organismo, y que otros pacientes refieren con frecuencia ese patrón de síntomas. A menudo, están convencidos de que sufren un trastorno neurológico grave y de que la ansiedad que han identificado es secundaria al trastorno físico.

b. En el tratamiento del trastorno de angustia se utilizan habitualmente tres clases de fármacos (con el alprazolam pueden aparecer tolerancia y dependencia, de modo que este fármaco debe utilizarse con cautela).

1) Tricíclicos (p. ej., imipramina y desipramina).

2) Benzodiazepinas de alta potencia (p. ej., alprazolam).

3) ISRS (p. ej., paroxetina y fluoxetina).

c. La medicación se utiliza con psicoterapia de apoyo. A menudo, los pacientes con mareo fóbico responderán a la psicoterapia conductista, en que se les expone repetidamente a las situaciones que provocan los síntomas.

3. Desequilibrio.

a. La atención a los pacientes con desequilibrio debido a pérdida sensitiva debe mejorar la función sensitiva cuando sea posible y reeducar el cerebro para que se adapte a la pérdida sensitiva.

b. Aunque la mayoría de las causas de neuropatía periférica no son reversibles, algunas sí que lo son, como las que están asociadas a autoanticuerpos y carencia de vitaminas.

c. La gentamicina es extraordinariamente selectiva para el sistema vestibular, de manera que la vigilancia de la audición tiene poca utilidad. Cuando se emplea este tipo de fármacos, hay que realizar un seguimiento cuidadoso del paciente con exploraciones frecuentes de la marcha y el equilibrio.

d. Los programas de fisioterapia dirigidos a la reeducación de la marcha y el equilibrio pueden reeducar el cerebro para que utilice las señales sensitivas que quedan a fin de compensar las zonas perdidas. En comparación, la reeducación de la marcha y el equilibrio tienen poca utilidad en los pacientes con lesiones cerebelosas porque el cerebelo es el centro fundamental de la adaptación de los reflejos posturales.

e. Los pacientes con degeneración cerebelosa alcohólica pueden detener la progresión, e incluso mostrar cierta mejoría después de abandonar la bebida.

f. De las causas supratentoriales de desequilibrio, la enfermedad de Parkinson a menudo mejora espectacularmente con el tratamiento con levodopa, y la

hidrocefalia se invierte con la colocación de una derivación. La mejora del apoyo con un bastón o un caminador puede ayudar a la mayoría de los pacientes.

4. Vértigo.

a. Tratamiento sintomático: el mejor tratamiento para el vértigo agudo consiste en eliminar la causa subyacente cuando sea posible (v. la siguiente lista de *f* a *u)*. Cuando se desconoce la fisiopatología, no existe tratamiento definitivo y los síntomas persisten, está indicado el tratamiento sintomático. En el tratamiento sintomático del vértigo, se utilizan dos categorías generales de fármacos: los inhibidores vestibulares y los antieméticos.

b. Los inhibidores o sedantes vestibulares actúan sobre los neurotransmisores que propagan los impulsos de las neuronas vestibulares primarias a las neuronas vestibulares secundarias, y sobre el mantenimiento del tono en los núcleos vestibulares. Cuando se toman por vía oral (v.o.), suelen tardar 30 min en hacer efecto y 2 h o más en alcanzar el efecto máximo. Por tanto, en caso de vértigo agudo grave, normalmente es preferible la vía intramuscular (i.m.) o incluso intravenosa (i.v.). Los efectos secundarios comunes comprenden xerostomía y sedación.

1) Meclizina: 12,5-50 mg v.o. cada 8 h según sea necesario.

2) Dimenhidrinato: 25-100 mg i.m., i.v., v.o., supositorio, cada 8 h según sea necesario.

3) Escopolamina: 1,5 mg; parche transdérmico cada 3 días.

4) Prometazina: 12,5-50 mg i.m., i.v., v.o., supositorio, cada 8 h según sea necesario.

5) Lorazepam: 0,5-2 mg i.m., i.v., v.o., cada 8 h según sea necesario.

c. Los antieméticos poseen propiedades antagonistas colinérgicas y dopaminérgicas centrales y se cree que evitan las náuseas y los vómitos mediante la inhibición del centro emético. A veces, estos fármacos provocan efectos secundarios graves, especialmente en los jóvenes. Las reacciones más importantes pueden clasificarse en términos sintomáticos como parkinsonismo, acatisia, distonía y discinesia. Esta última puede ser aguda y reversible o subaguda (tardía) y prolongada o permanente.

1) Proclorperazina: 2,5-10 mg; i.m., i.v., v.o., supositorio, cada 8 h según sea necesario.

2) Metoclopramida: 5-10 mg; i.m., i.v., v.o., cada 8 h según sea necesario.

3) Trimetobenzamida: 100-200 mg; i.m., i.v., v.o., supositorio, cada 8 h según sea necesario.

4) Droperidol: 2,5-10 mg; i.m., i.v., cada 8 h según sea necesario

d. Rehabilitación vestibular.

1) Tras una lesión vestibular periférica aguda, la compensación central evoluciona gradualmente durante varios días. Aunque la pérdida vestibular sea permanente,

la mayoría de los pacientes se recuperará.

2) Los inhibidores vestibulares y los antieméticos pueden afectar al proceso de compensación, de modo que sólo deben utilizarse durante los primeros días. En cuanto cesen los vómitos, hay que retirar de forma gradual el fármaco para estimular una compensación normal.

3) Los estudios controlados realizados en animales y en personas han puesto de manifiesto que un programa de ejercicio puede acelerar el proceso de compensación después de una lesión vestibular periférica aguda.

e. Ejercicios de muestra.

1) Durante la fase aguda, cuando el nistagmo es importante, el paciente debe intentar centrar los ojos y mantenerlos en la dirección que provoca el mareo.

2) Una vez que el nistagmo ha disminuido hasta el punto de que puede mantenerse la mirada sobre un objetivo en todas las direcciones (por lo general al cabo de unos días), el paciente tiene que iniciar los ejercicios de coordinación de los ojos y la cabeza. Un ejercicio útil consiste en mirar fijamente un objetivo visual mientras se hace oscilar la cabeza de un lado a otro y de arriba abajo. La velocidad del movimiento puede incrementarse gradualmente, siempre que la mirada pueda mantenerse bien enfocada.

3) Practicar los cambios utilizando movimientos combinados de los ojos y la cabeza para saltar rápidamente entre dos objetivos visuales ampliamente separados.

4) El paciente tiene que intentar ponerse de pie y caminar mientras el nistagmo sigue presente. Puede que tenga que caminar pegado a la pared o que necesite ayuda en las fases iniciales. Al principio hay que hacer giros lentos con apoyo.

5) A medida que se produce una mejoría, deben añadirse movimientos de la cabeza mientras el paciente está en bipedestación y mientras camina. Al principio, movimientos de lado a lado y de arriba abajo, y luego giros rápidos de cabeza en todas las direcciones.

6) El proceso de compensación tiene lugar a una velocidad variable que depende de múltiples factores, entre ellos la edad, pero prácticamente debe haber finalizado después de 2 a 6 meses de una lesión vestibular periférica aguda. El mareo que persiste más de 6 meses indica la presencia de un trastorno vestibular permanente o de una mala compensación central.

f. Vértigo postural benigno.

1) La mayoría de los pacientes con VPB pueden curarse junto al lecho con una simple maniobra de recolocación de partículas. La idea básica consiste en mover al paciente en torno al plano del conducto semicircular afectado para permitir que el coágulo de residuos gire alrededor del conducto y salga al utrículo. La maniobra para tratar la variante más común de VPB del conducto posterior se realiza inmediatamente después de la confirmación del diagnóstico con la prueba de colocación de Dix-Hallpike (fig. 3-1).

2) Aunque la mayoría de los pacientes se recuperan con una única maniobra de recolocación de partículas, el índice de curación mejora si el procedimiento se repite hasta que desaparecen el vértigo y el nistagmo en cualquier posición. A veces, la aplicación de vibración en la región mastoidea resulta útil, especialmente si con el cambio de posición el paciente desarrolla un nistagmo lento y persistente, en lugar de una salva de nistagmos, lo que sugiere que los residuos están adheridos a la pared del conducto semicircular o a la cúpula y no se mueven libremente.

3) Si el paciente eleva la cabeza al cambiar de la posición con la cabeza colgando a la otra, puede que las partículas vuelvan a desplazarse en dirección contraria, lejos del utrículo. Es muy importante que la cabeza se mantenga abajo durante esta fase de la maniobra de colocación.

4) Al volver a sentarse al final de la maniobra de recolocación de partículas, el paciente puede experimentar una salva breve pero violenta de vértigo hasta unos minutos después de sentarse. Este vértigo tardío se presenta cuando el bolo de residuos de otolitos pasa del conducto al utrículo.

g. Variante de VPB del conducto horizontal.

1) Se coloca al paciente sobre el plano del conducto semicircular horizontal mientras está en decúbito supino. El paciente inicia el movimiento en decúbito supino y se gira 90° hacia el lado normal (el lado con el menor nistagmo horizontal), luego en pasos de 90° hasta el decúbito prono, hacia el lado con la alteración, y acto seguido de nuevo hasta el decúbito supino.

2) También da buenos resultados que el paciente se coloque en decúbito lateral con el oído bueno debajo durante varias horas o incluso toda la noche.

h. Instrucciones para hacer ejercicios en casa.

1) Se puede enseñar a los pacientes que experimentan múltiples recidivas del VPB a realizar la maniobra de recolocación de partículas por sí solos. Incluso pueden sedarse previamente ellos mismos; a menudo se sienten más cómodos cuando realizan la maniobra en el entorno controlado de su dormitorio.

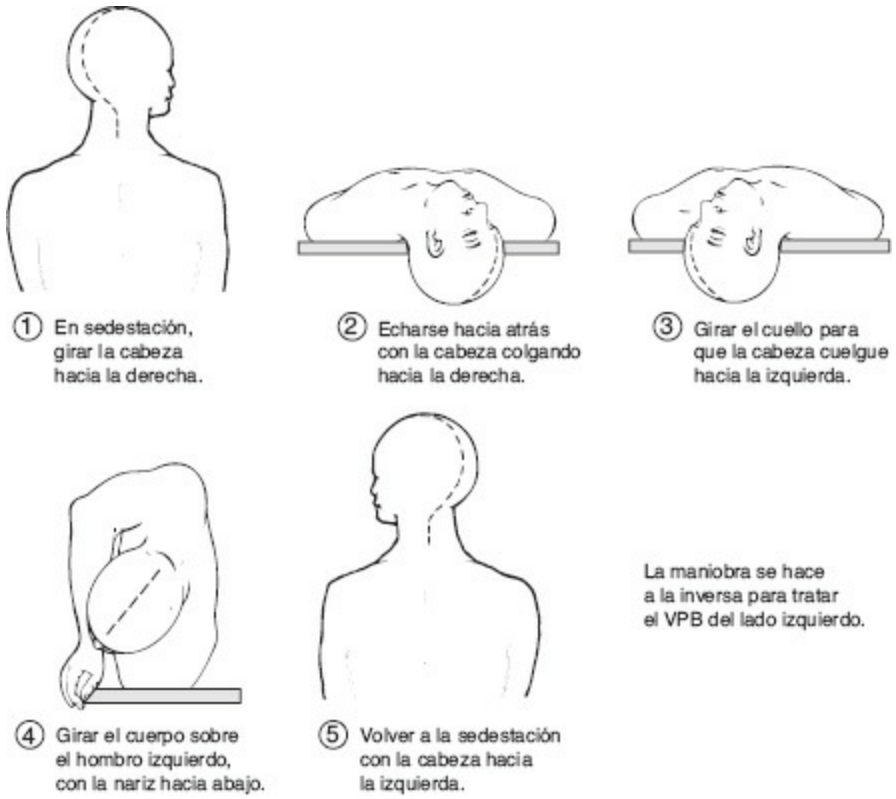


Figura 3-1. Maniobra para tratar el vértigo postural benigno (VPB) del lado derecho.

2) Casi nunca se necesita vibración, pero puede utilizarse un simple vibrador de masaje cervical si se puede conseguir uno.

3) Parece ser que en algunos casos no pueden eliminarse los residuos de otolitos, lo que explica las crisis recurrentes de VPB. Hay que indicar a estos pacientes que eviten echar la cabeza muy hacia atrás (p. ej., en la peluquería o en el consultorio del dentista), lo que permite que los residuos vuelvan a entrar en el conducto semicircular posterior.

i. Vestibulopatía periférica aguda (neuronitis vestibular).

1) Tratamiento sintomático del vértigo.

a) Los inhibidores vestibulares y los antieméticos son eficaces en la mayoría de los pacientes con neuronitis vestibular, pero se han realizado pocos estudios controlados que hayan comparado su eficacia relativa.

b) Dos ensayos clínicos aleatorizados que compararon dimenhidrinato (50 mg) y lorazepam (2 mg) por vía i.v. y dimenhidrinato (50 mg) y droperidol (2,5 mg) por vía i.m. para el tratamiento del vértigo periférico agudo observaron que el dimenhidrinato era más eficaz que el lorazepam, y que el dimenhidrinato y el droperidol tenían más o menos la misma eficacia.

c) Está claro que la respuesta depende de la dosis, de modo que si la dosis inicial del inhibidor vestibular o el antiemético no es eficaz, entonces hay que probar mayores dosis.

d) Todos los fármacos pueden ser sedantes, de modo que no deben utilizarse cuando se realicen actividades que exigen estar muy alerta, como conducir, manejar maquinaria o practicar actividades deportivas.

e) Otros fármacos menos sedantes, como la meclizina oral y la escopolamina transdérmica, son útiles para el vértigo más leve en una etapa posterior de la evolución de la enfermedad.

f) Debido a los múltiples efectos de cada uno de estos fármacos, siempre hay que sopesar las posibles interacciones farmacológicas antes de su uso.

2) Ejercicios vestibulares.

a) La recuperación después de una neuronitis vestibular suele llevar varias semanas, aunque no son infrecuentes períodos de recuperación más prolongados. El objetivo de los ejercicios vestibulares (v. anteriormente) es acelerar el proceso de compensación vestibular y mejorar el nivel definitivo de recuperación.

b) En los animales, parece que los fármacos estimulantes (p. ej., anfetamina) aceleran la compensación, mientras que los fármacos sedantes (p. ej., diazepam) la enlentecen.

c) No se sabe si el ejercicio más frecuente lleva a una mejoría más rápida.

3) Corticoesteroides y antivíricos.

a) Un amplio estudio aleatorizado controlado con placebo observó que los corticoesteroides en dosis elevadas (excepto el valaciclovir) eran significativamente mejores que un placebo para el restablecimiento de la función vestibular periférica (respuesta calórica) en los pacientes con neuronitis vestibular.

b) Un estudio aleatorizado controlado con placebo más pequeño observó que los corticoesteroides podrían fomentar una recuperación más temprana, pero no mejorar el pronóstico a largo plazo con la neuronitis vestibular.

c) Hasta que no se disponga de más datos sobre el riesgo-beneficio, los corticoesteroides sólo deben ser una opción en personas por lo demás sanas que acuden en los 3 días siguientes a la aparición de la afección. Pauta terapéutica propuesta: 100 mg de metilprednisolona inicialmente y luego disminuir progresivamente la dosis en 20 mg cada 3 días.

j. Síndrome de Ménière.

1) El tratamiento médico del síndrome de Ménière consiste en una dieta hiposódica con una ingestión diaria de 1 a 2 g de sodio durante como mínimo 3 meses de prueba. Si se obtiene una buena respuesta, entonces puede aumentarse de forma gradual la ingesta de sal mientras se vigilan cuidadosamente los signos y síntomas.

a) Hay que distribuir uniformemente la ingestión de líquidos y alimentos durante todo el día y evitar los atracones (en especial de alimentos con alto contenido en azúcares y sal). A veces, los pacientes notarán que ciertos alimentos (p. ej.,

alcohol, café, chocolate) pueden desencadenar una crisis.

b) Los diuréticos (hidroclorotiazida, 50 mg 1 o 2 veces/día) pueden proporcionar un efecto beneficioso adicional en algunos pacientes, aunque estos fármacos no pueden sustituir a la dieta hiposódica. Se ha demostrado que la acetazolamida (250 mg 1 o 2 veces/día) reduce la presión osmótica del oído interno en el síndrome de Ménière experimental en cobayas, pero no se han realizado estudios controlados para comprobar si la acetazolamida es mejor o peor que la hidroclorotiazida u otros diuréticos en el tratamiento del síndrome de Ménière.

c) Los inhibidores vestibulares, como la meclizina o la prometazina, normalmente son eficaces para eliminar las crisis agudas de vértigo, las náuseas y los vómitos. Hay que tomar los fármacos lo antes posible, preferentemente durante el prodromo si aparecen síntomas de aviso fiables. Un antiemético como la metoclopramida o la proclorperazina puede ser útil si las náuseas y los vómitos son graves.

d) Puede utilizarse tratamiento profiláctico cónico con inhibidores vestibulares cuando las crisis de moderadas a graves recidivan con frecuencia. Hay que sopesar la necesidad de controlar el vértigo y la necesidad de que el paciente mantenga la movilidad y la función plenas. En general, los inhibidores vestibulares más potentes son más sedantes y se reservan para el tratamiento agudo del vértigo grave.

e) Los ejercicios vestibulares desempeñan una función mínima en el tratamiento de los pacientes con síndrome de Ménière. Este trastorno está causado por una alteración transitoria reversible, y con frecuencia hay un restablecimiento de la situación basal entre crisis. Aunque puede darse una pérdida gradual progresiva de la función vestibular unilateral, sucede lentamente, por lo general durante años, junto con el proceso de compensación central.

2) Cirugía para el tratamiento del síndrome de Ménière.

a) Derivaciones: aunque la derivación del conducto y el saco endolinfático se basa como es lógico en la presunta fisiopatología del síndrome de Ménière, en la práctica estas intervenciones no han resultado eficaces, probablemente porque resulta técnicamente difícil mantener una derivación abierta del sistema endolinfático.

b) Cirugía exerética para el tratamiento del síndrome de Ménière: las intervenciones exeréticas son muy eficaces en los pacientes con afectación unilateral sin audición funcional en el lado dañado. La neurectomía vestibular tiene la ventaja de que conserva la audición en un paciente con función coclear residual.

c) La inyección de gentamicina en el oído medio para que penetre en el oído interno por la ventana redonda es un procedimiento simple que puede llevarse a cabo en régimen ambulatorio y no impide realizar más adelante intervenciones quirúrgicas más definitivas. Como se ha comentado antes, la gentamicina es extraordinariamente selectiva por su ototoxicidad vestibular.

k. Vértigo asociado a migraña.

1) El tratamiento sintomático comprende analgésicos, antieméticos y fármacos contra el vértigo (antivertiginosos).

a) La prometazina (25 o 50 mg) es especialmente eficaz para el alivio del vértigo y las náuseas. Un efecto secundario es la sedación, pero normalmente es aceptable en un paciente con deseos de dormir.

b) La metoclopramida estimula la movilidad gástrica normal y puede mejorar la absorción de los fármacos orales.

c) El tratamiento de la cefalea se aborda en el capítulo 11.

2) Tratamiento profiláctico: el mecanismo de acción de estos fármacos en la migraña es especulativo; la mayoría funciona de manera empírica. Está justificada una prueba de un antimigrañoso profiláctico en cualquier paciente con vértigo episódico idiopático, antecedentes de migrañas o antecedentes familiares contundentes de migraña.

a) Tricíclicos.

b) ISRS.

c) β-bloqueantes.

d) Antagonistas del calcio.

e) Inhibidores de la anhidrasa carbónica.

l. Otras causas periféricas de vértigo.

m. Laberintitis bacteriana.

1) Hay que hospitalizar a cualquier paciente con enfermedad auditiva bacteriana crónica asociada a síntomas del oído interno súbitos o de rápida evolución, y tratarlo con limpieza local y soluciones antibióticas tópicas en el lado afectado, además de antibióticos parenterales con capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica.

2) Si la laberintitis es consecuencia de una meningitis primaria, el mejor abordaje es tratar la meningitis subyacente. Puede aparecer una meningitis resistente o recurrente como resultado de la presencia no detectada de abscesos epidurales en la fosa posterior con perforación de la duramadre o de comunicaciones directas congénitas con el líquido cefalorraquídeo.

3) A menudo, es necesaria una intervención quirúrgica para erradicar las infecciones de la mastoides y del oído medio tras unos días de tratamiento con antibióticos.

n. Fístulas perilinfáticas asociadas a traumatismo craneoencefálico, barotraumatismo o sobrecarga súbita al levantar peso, toser o estornudar.

1) Reposo en cama.

2) Elevación de la cabeza.

3) Evitar sobrecargas.

4) Si los síntomas persisten pese al reposo en cama, realizar una exploración del

oído medio para reparar la fístula.

o. Enfermedad autoinmunitaria del oído interno (ya sea aislada o como parte de un proceso autoinmunitario sistémico).

1) Corticoesteroides en altas dosis (60-100 mg de prednisona, 12-16 mg de dexametasona), que se mantienen durante 10 a 14 días y luego se reducen progresivamente.

2) Si hay una recidiva de los síntomas durante la disminución progresiva de la dosis de corticoesteroides, es posible que sea necesaria una inmunodepresión más prolongada con fármacos como el metotrexato.

p. Ototoxicidad.

1) La prevención es la clave del tratamiento.

2) Hay que vigilar la función renal cuando se utiliza cualquier fármaco potencialmente ototóxico, y probablemente ningún paciente de alto riesgo, como los que tienen insuficiencia renal, deba recibir fármacos ototóxicos que se excreten por vía renal.

3) Hay que interrogar regularmente a los pacientes para identificar los síntomas tempranos de pérdida vestibular.

4) En cuanto se detectan los primeros efectos de la ototoxicidad, a menudo la modificación de la pauta posológica puede reducir la probabilidad de desarrollar síntomas permanentes. A menudo, estos fármacos pueden sustituirse por otros que sean menos ototóxicos. Los efectos ototóxicos pueden ser reversibles si el fármaco se suspende enseguida.

q. Insuficiencia vertebrobasilar (v. cap. 12).

r. Infarto laberíntico.

1) Al igual que sucede con otras vestibulopatías periféricas unilaterales, los fármacos sintomáticos pueden ayudar a aliviar el vértigo y las náuseas agudos.

2) Los ejercicios de rehabilitación vestibular deben iniciarse en cuanto el paciente pueda colaborar.

s. Infarto del tronco encefálico y cerebeloso.

1) En algunos casos escogidos, podría plantearse el uso de trombólisis intrarterial.

2) Por desgracia, los fármacos antivertiginosos son menos eficaces para el control del vértigo que para las lesiones vestibulares periféricas, y los ejercicios de rehabilitación vestibular suelen tener una eficacia mínima.

t. Tumores del ángulo pontocerebeloso.

1) Observación: los pacientes con un neurinoma pequeño del estatoacústico podrían someterse a seguimiento, especialmente los pacientes ancianos o con problemas médicos subyacentes. Los estudios con RM seriadas han puesto de manifiesto que la mayoría de los neurinomas del estatoacústico crecen lentamente.

2) Vías de acceso quirúrgico al ángulo pontocerebeloso: *a)* translaberíntica, *b)* suboccipital y *c)* fosa media. El acceso translaberíntico destruye el laberinto pero

a menudo permite la extirpación completa del tumor sin poner en peligro otras estructuras neurales próximas, en concreto el nervio facial. Las otras vías de acceso tienen la ventaja de que posiblemente conservan la audición residual, pero acarrean un mayor riesgo de lesión del nervio facial.

3) La radiocirugía estereotáctica constituye otra opción para el tratamiento de los tumores del ángulo pontocerebeloso, especialmente en los pacientes de alto riesgo. Puede ser ideal para el tratamiento de los neurinomas de estatoacústico asociados a neurofibromatosis de tipo II porque los tumores acabarán siendo bilaterales en la mayoría de los casos.

u. Otras causas centrales de vértigo.

1) Tumores del cerebelo y el tronco encefálico.

a) Cuando son posibles, la biopsia y la resección quirúrgica del tumor son el tratamiento de elección.

b) Para los tumores metastásicos, puede tomarse una biopsia del tumor primario si es posible encontrarlo.

c) Para los tumores irresecables, a menudo la radioterapia resulta beneficiosa. La supervivencia prolongada no es infrecuente con astrocitomas más benignos. Los meduloblastomas son muy sensibles a la radioterapia.

2) En las malformaciones de Chiari de tipo I, la descompresión suboccipital de la región del agujero magno puede detener la progresión y a veces comporta una mejora de los signos y síntomas neurológicos, pero hay que escoger cuidadosamente a los pacientes para estas intervenciones neuroquirúrgicas y esforzarse al máximo para excluir otras causas más comunes de vértigo, que responden favorablemente a otros tipos de tratamiento menos agresivos.

3) Ataxia hereditaria.

a) Para mejorar las señales sensitivas y evitar caídas, se anima a los pacientes a utilizar un bastón o un caminador.

b) La fisioterapia habitual para mantener la amplitud de movimiento en todas las articulaciones es fundamental para evitar contracturas dolorosas.

c) Una alimentación baja en ácidos grasos de cadena larga puede ser eficaz para controlar la progresión de los signos y síntomas en un paciente con enfermedad de Refsum.

d) A menudo, la acetazolamida es sumamente eficaz para aliviar los síntomas episódicos en los pacientes con ataxia episódica de tipo II, y a veces es eficaz en los pacientes con ataxia episódica de tipo I. Habitualmente, se empieza con una dosis inicial baja (125 mg/día) que luego se aumenta progresivamente hasta alcanzar una dosis eficaz media de 500 a 1 000 mg/día.

Bibliografía

Baloh RW, Honrubia V. *Clinical Neurophysiology of the Vestibular System.* 3rd ed. New

York: Oxford University Press; 2001.
Fife TD, Iverson DJ, Lempert T, et al. Practice parameter: therapies for benign paroxysmal positional vertigo (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2008;70:2067–2074.
Kerber KA, Meurer WJ, West BT, et al. Dizziness presentations in U.S. emergency departments, 1995–2004. *Acad Emerg Med.* 2008;15:744–750.
Strupp M, Zingler VC, Arbusow V, et al. Methylprednisolone, valacyclovir, or the combination for vestibular neuritis. *N Engl J Med.* 2004;351:354–361.
von Brevern M, Zeise D, Neuhauser H, et al. Acute migrainous vertigo: clinical and oculographic findings. *Brain.* 2005;128:365–374.
Walker MF. Treatment of vestibular neuritis. *Curr Treat Options Neurol.* 2009;11:41–45.

4 DOLOR DE ESPALDA Y CERVICALGIA

Allan H. Ropper

LUMBALGIA

Introducción

1. El dolor de espalda es una afección muy frecuente: la mitad de los adultos ha sufrido dolor de espalda de leve a moderado en algún momento de su vida, y a muchos les ha impedido trabajar.
2. La mayoría de las lumbalgias tiene una base mecánica en las articulaciones, los discos, los huesos o los músculos adyacentes; es decir, son vertebrales, no el resultado de una enfermedad neurológica.
3. Muchos médicos, entre ellos médicos de familia, ortopedas, osteópatas, fisioterapeutas, quiroprácticos y diversos profesionales de especialidades derivadas, como los terapeutas del aparato locomotor, visitan a pacientes con dolor de espalda antes y después de haber sido atendidos por un neurólogo.
4. Generalmente, la exploración no aporta datos ni suele ser evidente ningún diagnóstico específico que explique el dolor de espalda. No obstante, a menudo la anamnesis revela las causas más graves.

Anamnesis

1. Dolor de espalda crónico.
- **a.** El síntoma típico es un «dolor» agudo o crónico en la región lumbar, la mayoría de las veces en la región de los cuerpos vertebrales que va de L3 a L5, en los músculos paraespinales adyacentes, en la rama superior de las crestas ilíacas o sobre los ligamentos sacroespinosos o las articulaciones sacroilíacas.
- **b.** Hay dos patrones de dolor indefinido: uno que empeora al despertarse y otro que aumenta durante el día con la actividad o después de permanecer sentado durante un período prolongado. Ambos son característicos de causas «artríticas» o «mecánicas» benignas.
- **c.** El dolor en la región lumbar y la cintura también es característico de un trastorno osteomuscular mecánico benigno.
- **d.** La lumbalgia degenerativa crónica cursa con una escasa limitación de la movilidad, pero puede presentar zonas extensas de dolorimiento sobre los músculos, los ligamentos y las articulaciones en toda la región lumbar.
- **e.** La osteoporosis u osteopenia grave también puede dar lugar a una lumbalgia imprecisa y relativamente constante, pero la mayoría de los pacientes que padecen esta osteopatía no sufren dolor.
- **f.** El dolor nocturno, especialmente el que hace que el paciente se despierte en mitad

de la noche, sugiere enfermedad metastásica en la columna vertebral y no debe atribuirse a dolor de espalda mecánico ni artrítico.

g. La fiebre, la sudoración nocturna, la pérdida de peso, la bacteriemia reciente, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o la tuberculosis pulmonar sugieren osteomielitis vertebral o infiltración linfomatosa de la columna vertebral.

h. La rotura del anillo que rodea un disco se acompaña de lumbalgia, pero sólo en unos pocos casos es la única causa de dolor.

i. La ciática tiene una importancia especial como signo de discopatía lumbar (v. a continuación).

j. El caso especial de la espondiloartrosis anquilosante produce una lumbalgia progresivamente intensa con limitación de la movilidad.

k. La estenosis lumbar degenerativa (v. más adelante) es una enfermedad del anciano (especialmente del varón) que se caracteriza por dolor de espalda y ciática, además de dolor en la pierna de tipo claudicación, provocados por el caminar.

l. La lumbalgia persistente y creciente de nueva aparición, sin antecedentes de molestias recurrentes en una edad más temprana, de lesión aguda o de enfermedad artrítica conocida en la columna vertebral, obliga a considerar la posibilidad de una enfermedad retroperitoneal, incluido cáncer de riñón, cáncer de páncreas, úlcera duodenal, disección de la aorta abdominal y hematoma retroperitoneal.

2. Dolor de espalda agudo.

a. La lesión mecánica súbita por una postura extraña, un empujón o una caída, levantar peso o un traumatismo en cualquier otro lugar del cuerpo (y a veces una rotura discal aguda) es la principal causa de dolor de espalda agudo, que se denomina «distensión». El dolor puede aparecer horas después del episodio que ha provocado la lesión.

b. El dolor paraespinal focal sugiere una enfermedad de las carillas articulares.

c. En la distensión lumbar aguda, el paciente evita la flexión, la torsión o la extensión de la parte inferior del torso y de los músculos paraespinales, adopta posturas protectoras del tronco y puede presentar espasmo muscular palpable.

d. En los adolescentes, la lumbalgia aguda después de una lesión leve puede indicar espondilólisis, una debilidad congénita de la porción interarticular, que es propensa a la fractura, normalmente de L5.

e. La lumbalgia o dorsalgia inferior focal puede ser el resultado de una fractura por aplastamiento vertebral. Normalmente, suele darse tras una caída de nalgas o de espalda, pero puede manifestarse sin una lesión previa si el paciente tiene osteopenia.

f. El dolor intenso después de un traumatismo vertebral o craneal directo es un asunto específico más grave debido a la rotura de los ligamentos y las estructuras

óseas de sostén, que se traduce en inestabilidad de la columna vertebral.

g. La disfunción vesical indica compresión de la médula espinal o la cola de caballo, de y es incompatible con los tipos indefinidos de dolor de espalda que se tratan aquí.

h. La discopatía puede provocar proyección del dolor: por ejemplo, la rotura de L5 suele percibirse en la carilla articular de L5-S1.

Fisiopatología

1. Las estructuras sensibles al dolor que provocan lumbalgia comprenden las terminaciones nerviosas libres en la cápsula de las carillas articulares y del anillo que rodea el disco.

2. El periostio es una fuente de dolor cuando se produce una invasión tumoral de los huesos vertebrales o en presencia de osteomielitis o hundimiento óseo de una fractura por aplastamiento vertebral.

3. El dolor referido a una zona distante de la discopatía o la osteopatía se denomina «esclerotógeno» y su distribución es distinta de la del dolor neurógeno «referido».

4. Buena parte de los dolores de espalda se describen como «musculares» y están localizadas en los músculos paraespinales, y se supone que los receptores del dolor presentes en el músculo contribuyen a las molestias.

5. Hace tiempo que se ha propuesto una relación entre la lumbalgia crónica y la postura, el perímetro abdominal y el desgaste muscular, pero sin una base clara.

6. El origen de buena parte de las lumbalgias crónicas es una artrosis que afecta a la pareja de carillas articulares y una degeneración de los ligamentos adyacentes. La función de la inflamación de este cuadro doloroso no se ha desvelado, pero algunos tratamientos están orientados a esta manifestación.

7. Las alteraciones artrósicas provocan hipertrofia del hueso que rodea las carillas articulares y, en casos avanzados, la disminución del poder de sujeción de los elementos estructurales que mantienen la alineación de la columna.

8. La inestabilidad resultante puede llevar a espondilolistesis o deslizamiento de un segmento vertebral sobre otro adyacente. Esto se traduce en estenosis del conducto vertebral y compresión de las raíces de la cola de caballo, lo que de por sí puede provocar dolor.

Pronóstico

1. La mayor parte de los dolores de espalda agudos no malignos remiten espontáneamente, pero algunas personas son propensas a padecer lesiones agudas reiteradas o molestias crónicas.

2. La mayoría de los estudios con un gran número de pacientes ponen de manifiesto una

mejora de aproximadamente el 50% de la intensidad del dolor agudo al cabo de 1 mes, una mejora continua más lenta durante los siguientes 2 meses y persistencia del dolor en las personas que para entonces no han mejorado.

3. El riesgo de recidiva a los 3 meses de un episodio agudo es de alrededor del 25% y a 1 año, de aproximadamente el 75%.

4. El pronóstico de la lumbalgia maligna o inflamatoria infecciosa está determinado por la naturaleza y la respuesta al tratamiento del proceso subyacente.

Diagnóstico

1. Además de la exploración motora, refleja y sensitiva, la maniobra de Lasègue y las maniobras derivadas son muy útiles para detectar la compresión de las raíces lumbares y la espondiloartrosis degenerativa, tal como se describe más adelante. Si se obtienen resultados anómalos en estas pruebas, hay que buscar una causa de dolor de espalda más grave que la enfermedad artrítica o mecánica.

2. Las pruebas de imagen de la columna lumbar, como las radiografías, la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM), no son necesarios en los casos cuya anamnesis cumple los criterios de lumbalgia mecánica aguda («distensión») u osteomuscular.

3. El dolor que persiste durante más de varias semanas sin el antecedente de episodios previos de dolor agudo debe evaluarse mediante una prueba de imagen para excluir cáncer, fractura, osteomielitis y espondilolistesis por enfermedad degenerativa.

4. Las radiografías simples de la columna lumbar (lateral, anteroposterior y oblicua) son suficientes si se sospecha un diagnóstico de artrosis y la exploración neurológica es normal.

5. Es muy frecuente observar alteraciones degenerativas de las articulaciones y los espacios intervertebrales en las pruebas de imagen, que suelen ser asintomáticas. Por tanto, su presencia sólo confirma que pueden ser una causa de lumbalgia.

6. En aquellos casos de dolor profundo en la zona media inferior de la columna lumbar o la fosa lumbar de causa desconocida se recomienda realizar pruebas de imagen de las estructuras del espacio retroperitoneal y el abdomen.

7. En determinados pacientes con sospecha clínica de dolor de espalda no benigno, la velocidad de sedimentación globular, la proteína C reactiva, los análisis de sangre, la inmunoelectroforesis y las pruebas de imagen son necesarias para excluir una infección y cáncer.

Tratamiento

1. Para la lumbalgia aguda se utilizan numerosos tratamientos sintomáticos sin que se haya determinado la ventaja de unos sobre otros.

2. Los pacientes con distensión lumbar aguda pueden verse obligados a guardar reposo en cama o en un sillón, pero aparte del alivio sintomático, no existen indicios de que el reposo acelere la mejoría. El paciente puede determinar la posición más cómoda (tumbarse con cojines debajo o entre las rodillas o el decúbito pueden reducir el dolor).

3. El estiramiento de los músculos lumbares, la aplicación de calor externo o mediante diatermia, los masajes y la administración de antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos resultan útiles. Antiguamente se proponía la tracción, pero hoy en día no se utiliza de manera habitual. La inmovilización con corsés también fue popular durante una época, pero ahora también se intenta evitar.

4. Los relajantes musculares y las benzodiazepinas desempeñan una función ambigua y no se ha demostrado que sean especialmente eficaces, aunque todavía se utilizan mucho.

5. Los ajustes quiroprácticos pueden acelerar el restablecimiento de la capacidad funcional después de una distensión lumbar. La tracción y el balanceo a baja velocidad administrados por fisioterapeutas cualificados probablemente son igual de útiles. Las fracturas por aplastamiento vertebral, el cáncer o la infección son motivos para evitar los ajustes[1].

6. Las instrucciones sobre la correcta biomecánica de la sedestación, la forma de levantar peso, la flexión y la carga son útiles para las personas con distensión lumbar recurrente o postural. Las fajas de soporte lumbar para los trabajadores pueden reducir las lesiones.

7. Modificar la dureza de los colchones y los asientos de automóvil con refuerzo en la espalda son útiles en casos individuales.

8. Algunos pacientes padecen lumbalgia crónica como parte de un síndrome de dolor depresivo crónico que puede responder a los antidepresivos tricíclicos. Este diagnóstico debe realizarse con moderación.

9. En las circunstancias especiales de lumbalgia debida a espondilolistesis degenerativa, el dolor puede mejorar mediante cirugía con artrodesis, pero los casos deben seleccionarse con sumo cuidado. En los últimos 40 años, se ha demostrado que la cirugía de la columna lumbar poco meditada es más perjudicial que beneficiosa (v. a continuación).

10. La cirugía no resulta de ayuda en el dolor de espalda provocado por protusiones discales y en las alteraciones degenerativas inespecíficas en los espacios intervertebrales y las carillas articulares (v. a continuación).

CIÁTICA

Introducción

1. Este término designa el dolor sordo y agudo que tiene su origen en la nalga o el surco glúteo y que se irradia hacia la cara posterior o lateral del muslo. Puede haber o no lumbalgia asociada.

[1] *Nota del editor:* el tratamiento quiropráctico es popular en algunos países. En España, sin embargo, prácticamente no se utiliza. Ni la ofrecen en los hospitales ni la especialidad está reconocida oficialmente.

2. A diferencia de los tipos de lumbalgia indefinida descritos con anterioridad, normalmente la ciática indica compresión de las raíces nerviosas de L4, L5 o S1 por un disco roto, invasión artrósica del agujero intervertebral, espondilolistesis por estenosis lumbar o lesiones menos frecuentes, como quistes sinoviales o tumores de vaina nerviosa.
3. La combinación de lumbalgia paraespinal seguida de ciática al cabo de horas o días es característica de la rotura de un disco lumbar.
4. En la mayoría de las ciáticas no hay un suceso desencadenante agudo, pero el síntoma puede ir precedido del levantamiento de peso, la torsión o una lesión de espalda.
5. Normalmente, la ciática bilateral comporta una patología vertebral degenerativa grave.

Anamnesis

1. El paciente describe dolor regional que se inicia en las nalgas o alrededor de las nalgas en un lado y que se irradia a la cara posterior o posterolateral del muslo. Puede haber irradiación por debajo de la rodilla o hasta el pie, pero es poco frecuente.
2. La intensidad del dolor varía, pero cuando es extrema resulta muy discapacitante e impide la sedestación, la bipedestación y la deambulación.
3. Algunos pacientes con ciática presentan síntomas neurológicos adicionales, en concreto entumecimiento del pie, pie caído o debilidad de la flexión plantar del pie.
4. Cuando la lumbalgia crónica y la limitación de la movilidad lumbar están asociadas a ciática, el diagnóstico es de estenosis lumbar (v. a continuación).
5. El dolor de las carillas articulares es focal y empeora con los cambios de postura que provocan la tracción de la articulación.
6. La incontinencia urinaria con ciática (normalmente bilateral) indica compresión de la

cola de caballo, lo que constituye una de las urgencias neurológicas.

Fisiopatología

1. La compresión de una de las raíces lumbares inferiores es la fuente habitual de ciática; se trata de un dolor neurógeno referido. Las causas frecuentes son la excrecencia ósea espondilótica y discal dentro del conducto vertebral; otras causas menos frecuentes son los quistes sinoviales y los tumores benignos de la vaina nerviosa.
2. El nervio ciático puede estar comprimido o dañado dentro del músculo glúteo debido a un traumatismo o a un hematoma por inyección, y sólo excepcionalmente debido a la compresión debajo del músculo piriforme (síndrome piriforme).

Pronóstico

1. La mayoría de las veces la ciática mejora con el paso del tiempo. En la mayor parte de los ensayos clínicos, la mitad de los pacientes mejora al cabo de 2 semanas y el 70% al cabo de 1 año, pero el 30% restante sigue padeciendo dolor en grado variable.
2. La duración o la gravedad de la ciática puede constituir una discapacidad y una pérdida de tiempo laboral inaceptables para algunas personas. En ese caso, el tratamiento se dirige a la causa subyacente de la compresión de las raíces nerviosas (v. a continuación).
3. En la mitad de los pacientes la ciática es recurrente e intermitente.

Diagnóstico

1. La maniobra de Lasègue es bastante específica (aunque sólo moderadamente sensible) para el diagnóstico de la compresión de las raíces lumbares que causa ciática. Para realizarla, el paciente se coloca en decúbito supino, el examinador coge una pierna del paciente por debajo del talón y la eleva mientras le pide al paciente que mantenga relajados todos los músculos de las nalgas y la pierna. Un resultado positivo (signo de Lasègue) comporta la provocación de ciática y la restricción involuntaria de la elevación de la pierna debido a un espasmo muscular. La provocación de ciática en la pierna contraria es un signo específico de compresión de las raíces lumbares inferiores por el disco en el lado del dolor provocado.
2. Las características motoras, sensibles y reflejas de los principales síndromes discales que provocan ciática se enumeran en la tabla 4-1.

TABLA 4-1 Síndromes radiculares lumbares

Nivel radicular/ discal	Distribución del dolor	Músculo/debilidad	Pérdida de reflejos	Pérdida sensitiva
L3 (L2-L3)	Cara anteromedial del muslo, sobre la rodilla	Aductor largo: aducción de la cadera Cuádriceps parcial (L3 y L4 compartidos): extensión de la rodilla	Reflejo rotuliano disminuido	Cara medial del muslo
L4 (L3-L4)	Cara anterolateral del muslo	Cuádriceps parcial (L3 y L4 compartidos): extensión de la rodilla	Reflejo rotuliano disminuido o ausente	Cara medial del maléolo
L5 (L4-L5)	Ciática: cara posterior del muslo	Tibial anterior: pie caído	Ninguna o cara medial de los isquiotibiales reducida	Cara lateral de la parte inferior de la pierna y dedo gordo
		Extensor largo del dedo gordo: extensión del dedo	Reflejo	
S1	Ciática: cara posterior del muslo hasta tobillo	Glúteo medio: abducción de cadera Isquiotibiales: flexión de rodilla Gastrocnemio: flexión del tobillo Flexor corto de los dedos: flexión de los dedos	Reflejo aquileo disminuido o ausente	Cara lateral del pie y planta del pie

3. Las pruebas de imagen de la columna lumbar pueden retrasarse varias semanas a menos que haya signos poco habituales, como lumbalgia intensa y resistente al tratamiento, debilidad considerable en el pie o la pierna, o dificultades para miccionar que exigen tratamiento quirúrgico. Las radiografías simples proporcionan menos información. Es recomendable realizar una prueba con RM si la ciática no desaparece en 2 semanas y se contempla la posibilidad de un tratamiento quirúrgico u otro tratamiento agresivo.

4. El diagnóstico diferencial comprende metástasis vertebrales, radiculitis inflamatoria y meningitis carcinomatosa.

Tratamiento

1. Al igual que sucede con la lumbalgia osteomuscular indefinida, no existen indicios de que el reposo en cama, la tracción, el calor, la manipulación quiropráctica o la fisioterapia ayuden a resolver la ciática.

2. Dos ensayos clínicos aleatorizados han puesto de manifiesto que la ciática mejora más deprisa con cirugía que con tratamiento conservador, pero al cabo de un año, si el paciente puede tolerar los síntomas, no existe diferencia en el resultado con y sin cirugía.

3. No obstante, en estos ensayos, entre los pacientes que han tenido ciática durante como mínimo 6 semanas, más de una tercera parte de los pacientes asignados inicialmente a tratamiento conservador deciden someterse a cirugía para aliviar los

síntomas.

4. La ciática grave, bilateral o asociada a debilidad importante en el pie o la pierna, o a disfunción vesical o intestinal, es una indicación de cirugía. No obstante, a los pacientes con pie caído tolerable o con sólo pérdida sensitiva regional puede ofrecérseles la opción de esperar a que se produzca una mejora espontánea.

5. Se aconseja esperar de 6 a 8 semanas antes de proceder a la intervención quirúrgica.

6. La ciática en ausencia de una hernia discal o de una espondiloartrosis bien definidas que comprimen el agujero de las raíces neurales no responde bien a la cirugía.

7. La inyección de corticoesteroides epidurales y los procedimientos similares parece que son de ayuda para algunos pacientes, pero no se ha demostrado que tengan efectos beneficiosos en ensayos clínicos controlados. Los pacientes con dolor discapacitante que no desean o no pueden someterse a cirugía (v. a continuación) se derivan a una unidad del dolor para someterse a uno de estos procedimientos. Si no hay una mejoría después de una o dos sesiones de tratamiento, no se recomiendan más inyecciones.

8. Debe aconsejarse a los pacientes que se mantengan activos y que tomen analgésicos no esteroideos durante unas 6 a 8 semanas antes de decidir si van a someterse a cirugía o no. Hay que explicarles que el dolor debido a una hernia discal aguda puede eliminarse rápidamente mediante cirugía con un breve período de recuperación postoperatorio, pero que esperar es una opción razonable y que la decisión se basa en parte en el estilo de vida, el trabajo y las necesidades personales.

ESTENOSIS LUMBAR

Introducción

1. El término «estenosis lumbar» se aplica al estrechamiento de origen degenerativo del conducto vertebral lumbar con compresión de las raíces lumbosacras.
2. Diversas alteraciones estructurales, entre ellas la degeneración de los ligamentos y de las carillas articulares, provocan un estrechamiento que se traduce en espondilolistesis, que estrecha todavía más el conducto vertebral y comprime las raíces nerviosas.

Anamnesis

1. La anamnesis típica es la de un varón con lumbalgia sorda generalizada y crónica, ciática bilateral leve e intermitente y, lo que es más característico, dolor en la cara posterior de la pierna o ciática que aparecen al caminar y que mejoran con el reposo o al inclinarse hacia delante y reducir la curvatura lordótica lumbar normal.
2. El diagnóstico diferencial se plantea con la claudicación vascular «intermitente» por estenosis iliofemoral, y los síntomas que aparecen como consecuencia de la estenosis lumbar se denominan «claudicación neurógena».

Fisiopatología

1. Normalmente, las estenosis afectan a varios niveles adyacentes a la zona media e inferior de la columna lumbar, pero por lo general son más acusadas en un nivel.
2. Los elementos que provocan el estrechamiento del conducto lumbar son: *a)* la hipertrofia del hueso en las carillas articulares; *b)* la hipertrofia del ligamento amarillo; *c)* la espondilolistesis antes mencionada, y *d)* una «barra espondilótica» formada por un reborde óseo en el espacio intervertebral que estrecha el conducto vertebral a partir de su borde ventral. Este último elemento desempeña una función más importante en la espondiloartrosis cervical (v. más adelante).
3. Todas estas alteraciones son degenerativas porque ocurren de manera creciente con la edad, la actividad y los traumatismos físicos leves. Ciertas personas y familias tienen predisposición a padecer estenosis vertebral.

Pronóstico

1. La estenosis lumbar es un proceso gradualmente progresivo que a menudo se vuelve discapacitante y que limita la deambulación.
2. En algunos pacientes, la afección se estabiliza y permite una función razonable, pero

muchos necesitan cirugía (v. a continuación).

Diagnóstico

1. La anamnesis está estereotipada y puede diferenciarse de la claudicación vascular si uno se centra en la distribución ciática de buena parte del dolor y en la normalidad de la vasculatura. Los pulsos arteriales distales son normales a menos que exista una vasculopatía concurrente.
2. Uno de los signos más claros de claudicación neurógena es la pérdida de los reflejos aquíleos después de caminar de manera prolongada al provocar los síntomas de ciática y dolor de espalda. La reaparición de los reflejos tras varios minutos de reposo confirma el diagnóstico.
3. Normalmente, la maniobra de Lasègue provoca cierto grado de ciática.
4. Por lo general, hay cierto grado de limitación de la flexión y la extensión lumbares.
5. Las radiografías laterales pueden revelar una barra espondilótica, pero a menudo no permiten percibir el alcance total de la estenosis del conducto vertebral porque los ligamentos y otras estructuras óseas no se visualizan bien. No obstante, las radiografías son útiles para poner de manifiesto la inestabilidad debida a espondilolistesis con un estrechamiento creciente del conducto vertebral durante la flexión o la extensión de la región lumbar.
6. La TC y la RM muestran un conducto vertebral estenosado, unas raíces nerviosas amontonadas en los niveles lumbares inferiores y espondilolistesis.
7. La electromiografía (EMG) puede ser útil para mostrar potenciales de fibrilación en los músculos inervados por la raíz lumbar inferior y la primera raíz sacra.

Tratamiento

1. Los ejercicios y los estiramientos de espalda guiados por un terapeuta a menudo mejoran los síntomas y evitan la cirugía. Los ejercicios y las posturas que aumentan el diámetro del conducto vertebral mediante la inversión de la lordosis lumbar pueden ser eficaces. Esto puede conseguirse haciendo que el paciente se siente o utilice una bicicleta estática o se incline hacia delante sobre una silla mientras se arrodilla. Algunos pacientes consiguen alivio colgándose de una barra.
2. Se ha observado que la descompresión quirúrgica alivia el dolor y permite prolongar la distancia recorrida; esta mejora se mantiene durante 2 años, aunque hay poca diferencia en la discapacidad general. Incluso los mejores estudios están distorsionados por el incumplimiento del grupo de tratamiento asignado.
3. Existen varias técnicas quirúrgicas para la estenosis lumbar grave y discapacitante. La mayoría utiliza la laminectomía de múltiples niveles y la estabilización de los segmentos lumbares adyacentes con el uso de pequeños vástagos estabilizadores y tornillos en las carillas o con injertos óseos.

4. La necesidad de cirugía en el futuro puede preverse en aproximadamente el 5% de los pacientes.
5. El período de recuperación después de la cirugía es de 6 a 12 semanas. Durante este tiempo, los pacientes pueden conducir y caminar.
6. No hay indicios de que las inyecciones epidurales o de otro tipo, la manipulación quiropráctica u otros tipos de tratamiento sean útiles en el tratamiento a largo plazo de la estenosis lumbar y el dolor asociado.

Síndrome de la carilla articular

1. Algunos pacientes sufren un dolor de espalda focal que proviene de una de las carillas articulares lumbares o cervicales y que se percibe directamente encima. El dolor de la carilla articular también puede estar incorporado en un síndrome espondilótico.
2. Normalmente, el paciente puede señalar la región de dolor y sentirlo al palpar sobre la misma zona. La rotación del torso en dirección contraria al lado afectado exagera el dolor.
3. Las inyecciones de analgésicos locales y de corticoesteroides en las carillas articulares también son tratamientos polémicos, pero son útiles para las personas con dolor de carillas claramente delimitado. La mejoría inmediata del dolor focal tras la inyección confirma el diagnóstico.

CERVICALGIA Y RADICULOPATÍA CERVICAL

Introducción

1. La cervicalgia osteomuscular inespecífica, al igual que la lumbalgia osteomuscular, tiene unas causas y unos precedentes principalmente degenerativos.
2. La crepitación es un síntoma frecuente en los pacientes con cervicalgia, pero tiene una relación incongruente con las alteraciones patológicas de la columna vertebral.
3. El síndrome del latigazo representa una categoría especial y polémica de cervicalgia que en apariencia es el resultado de la rotación rápida hacia delante y hacia atrás de la cabeza sobre el cuello, normalmente provocada por el frenazo repentino en un vehículo.
4. El síndrome de fibromialgia y cansancio crónico implica dolor y dolorimiento en los músculos cervicales, trapecio y adyacentes.
5. La polimialgia reumática afecta a los músculos del hombro, pero también puede provocar dolor en el cuello y otros músculos proximales.

Anamnesis

1. Dormir en una posición incómoda, girar la cabeza muy rápido para evitar objetos y las lesiones directas provocan una cervicalgia intensa aguda pero que remite espontáneamente.
2. La cervicalgia acompañada de dolor irradiado por el brazo suele indicar rotura discal o alteraciones espondilóticas con compresión radicular (v. a continuación).
3. El desequilibrio, el entumecimiento de la mano («como llevar guantes») y la disfunción esfinteriana son signos de compresión medular por espondiloartrosis cervical.
4. A veces, el tortícolis empezará con cervicalgia.
5. El dolor que se origina en el segmento superior de la columna cervical puede estar relacionado con el occipucio, y el que se origina en la columna lumbar puede notarse en la zona interescapular o los hombros.
6. Hay escasos indicios que avalen una relación entre el vértigo o el mareo y las disfunciones de la columna cervical.
7. En el caso de la cervicalgia aguda, varios posibles diagnósticos adicionales comprenden disección de la arteria vertebral, meningitis y absceso epidural cervical.

Fisiopatología

1. Todos los factores de degeneración, artritis, lesión y espondiloartrosis que causan

lumbalgia también se aplican a los síndromes cervicales.

2. El dolor que se irradia por el brazo o más distalmente, y las parestesias o el entumecimiento de las manos, indican compresión radicular, la mayoría de las veces debida una rotura discal o a una alteración espondilótica que comprime la raíz a la salida del agujero intervertebral.

Pronóstico

1. Depende de la causa subyacente, pero buena parte de las cervicalgias osteomusculares remite espontáneamente a las pocas semanas. Los desgarros musculares pueden tardar meses en mejorar y la discopatía cervical tiene una evolución variable.
2. Es frecuente que se produzcan más lesiones después de un episodio agudo y suelen afectar a las mismas regiones del cuello cada vez.

Diagnóstico

1. Los signos o síntomas sistémicos, como la fiebre, la sudoración nocturna, la pérdida de peso, la adenopatía, el cáncer o las enfermedades del tejido conjuntivo activos obligan a ser cauto a la hora de realizar el diagnóstico de las enfermedades degenerativas de la columna cervical.
2. Las alteraciones motoras, sensitivas y reflejas correspondientes a la compresión radicular en los niveles cervicales se presentan en la tabla 4-2. Es poco frecuente que se observen pérdidas sensitivas en la compresión de las raíces cervicales, pero cuando hay hipoalgesia, coincide con la distribución dermatómica prevista.
3. La neuritis braquial puede simular la enfermedad de la médula cervical, pero el dolor en la neuritis braquial suele ser más urente, sobre la región deltoidea de la axila y extremadamente intenso por la noche. Tras el inicio del dolor aparece debilidad con atrofia durante días a semanas.

TABLA 4-2 **Síndromes radiculares cervicales**

Nivel radicular/discal	Distribución del dolor	Músculo/debilidad	Pérdida de reflejos	Pérdida sensitiva
C5 (C4-C5)	Sobre la escápula y la cara posterior del hombro, cara lateral del brazo al codo	Deltoides, bíceps, braquiorradial: abducción del hombro, flexión del codo Infraespinoso y supraespinoso: abducción y rotación externa del hombro	Bíceps ligeramente disminuido; deltoides y pectoral disminuidos	Sobre el hombro; cara lateral del deltoides
C6 (C6-C7)	Cara lateral del brazo y antebrazo hasta el pulgar y dedo índice	Bíceps: flexión del antebrazo	Bíceps y braquiorradial ausentes	Cara lateral del brazo y antebrazo; pulgar y dedo índice
C7 (C7-C8)	Cara lateral del brazo y antebrazo hasta el dedo medio	Tríceps: extensión del codo Extensor radial del carpo: extensión radial de la muñeca	Reflejo tricipital ausente o disminuido	Dedos índice, medio y anular; cara lateral del antebrazo
C8 (C8-D1)	Cara medial del antebrazo y mano	Flexores largos, extensores y abductores de la muñeca y dedos	Reflejo tricipital disminuido o normal	Dedos meñique y anular; cara medial del antebrazo por encima de la mano
D1 (D1-D2)	Cara medial del brazo	Músculos intrínsecos de la mano (la mayoría compartidos con C8)	Ninguna, pero síndrome de Horner	Cara medial del brazo

4. La lesiones de hombro, especialmente la fragmentación del rodete articular, también pueden imitar la enfermedad de la columna cervical.

5. La combinación de cervicalgia con signos de mielopatía, como desequilibrio, entumecimiento del pie, problemas intestinales o vesicales, marcha espástica o percepción del nivel sensitivo en la parte superior del tronco es indicativa de espondiloartrosis cervical con compresión medular. Puede haber signos radiculares asociados o no.

6. La mielopatía también puede detectarse por la presencia de los signos de Romberg o Babinski.

7. La RM cervical resuelve las causas más importantes de cervicalgia pero, al igual que sucede con la lumbalgia, suele ser innecesaria para el diagnóstico de dolor osteomuscular indefinido.

8. La EMG es útil si se sospecha la compresión de una raíz nerviosa determinada.

Tratamiento

1. La cervicalgia indefinida se trata mediante el estiramiento suave aplicado por el fisioterapeuta y complementado con calor, masaje y tracción suave. La aparición de signos radiculares o el empeoramiento del dolor con estas maniobras justifica una

nueva exploración.

2. Las inyecciones en las carillas articulares y epidurales son todavía más controvertidas que en la enfermedad lumbar.

3. Algunos médicos son partidarios de los collarines blandos, especialmente para conducir, y parece que resultan útiles si el paciente los utiliza de forma constante.

4. Para dormir, puede utilizarse una «almohada cervical» que sea hueca en el centro y limite el movimiento lateralmente.

5. Es dudoso que los ajustes quiroprácticos sean beneficiosos para la cervicalgia, y existe el riesgo de empeoramiento del cuadro clínico y de disección de la arteria vertebral con el uso de movimientos de alta velocidad.

6. Puesto que los síntomas de espondiloartrosis cervical suelen ser más persistentes que los de la región lumbar, es recomendable una interconsulta temprana con un neurocirujano en los casos de hernia discal o alteraciones espondilóticas con invasión de los agujeros intervertebrales.

7. Al igual que sucede con la enfermedad lumbar, una operación sin una base anatómica sólida para la cervicalgia y la radiculalgia (y corroborada además mediante EMG) no suele proporcionar una mejoría.

8. Cuando una o dos raíces están afectadas clínicamente y en la EMG, y el dolor es resistente al tratamiento, puede ser útil una estrategia quirúrgica limitada con foraminotomías.

9. Los signos de inestabilidad, marcha espástica o disfunción esfinteriana, cuando son atribuibles a espondiloartrosis cervical, son una indicación contundente de cirugía (v. a continuación).

ESPONDILOARTROSIS CERVICAL

Introducción

1. Se trata de una estenosis del conducto vertebral cervical debida a alteraciones degenerativas en las articulaciones, los huesos, los discos y los ligamentos, que es comparable a la estenosis lumbar. A menudo coexisten ambos tipos de estenosis.
2. El predominio de esta enfermedad en el varón no es tan frecuente como en la estenosis lumbar.

Anamnesis

1. Se registran dos constelaciones de síntomas, que a menudo se superponen.
2. El primer grupo de síntomas es consecuencia de la compresión radicular; se trata de una cervicalgia y una braquialgia crónica, con irradiación asimétrica o unilateral por los brazos y síntomas sensitivos variables en las manos. Los músculos intrínsecos de la mano pueden atrofiarse.
3. El segundo grupo de síntomas trata de una mielopatía cervical debida a la compresión de la médula espinal en su diámetro anteroposterior. Hay pérdida sensitiva en las manos con sensación de «grosor» o «guante». Otros signos adicionales de la mielopatía avanzada son la inestabilidad, la urgenciaincontinencia urinaria y la debilidad proximal de los miembros inferiores.

Fisiopatología

1. Los procesos degenerativos afectan a las carillas articulares, el espacio intervertebral y los ligamentos, lo que provoca el estrechamiento del conducto cervical y provoca una estenosis de los agujeros intervertebrales y la compresión de las raíces nerviosas, normalmente en las porciones media o inferior del conducto vertebral.
2. La espondilolistesis puede ser importante en los lugares de inestabilidad vertebral y contribuye a la estenosis del conducto vertebral.

Diagnóstico

1. Los signos físicos son: hiperreflexia o hiporreflexia en los brazos; signo de Romberg; signos de Babinski variables; signos de Hoffman y similares; atrofia asimétrica de los músculos de la mano, y pérdida leve e incongruente de la sensación de dolor al pinchazo en la parte superior de los brazos y en las manos.
2. La combinación de signos de la motoneurona superior e inferior simula una esclerosis lateral amiotrófica.

3. La RM revela «barras» espondilóticas de hueso sobre hernias discales, espondilolistesis e hipertrofia ligamentosa que, juntas, provocan estenosis del conducto vertebral. La TC y las radiografías simples revelan aspectos de la espondiloartrosis de forma menos completa.
4. La presencia de alteraciones de la señal en la médula espinal o cerca del nivel de la estenosis máxima en la RM es un signo de lesión medular subyacente y hace que deba plantearse la cirugía.
5. La EMG puede apoyar el diagnóstico si se encuentra un patrón de compresión de las raíces motoras.

Tratamiento

1. En algunos pacientes, la estabilización y el estiramiento suave con un collarín pueden mejorar la radiculalgia y, a veces, la mielopatía.
2. Los indicios que avalan el efecto beneficioso de las inyecciones epidurales y otras intervenciones no quirúrgicas son escasos.
3. Las alteraciones de la señal de la RM en la médula espinal, todos los signos de mielopatía excepto la más leve (p. ej., signos de Babinski sólo) y la radiculalgia resistente al tratamiento son algunas de las indicaciones relativas de descompresión quirúrgica.
4. Las vías de acceso quirúrgico para la espondiloartrosis cervical han mejorado en la última década. La estenosis del conducto vertebral limitada a uno o dos niveles puede abordarse por vía anterior, con el mantenimiento de la estabilidad vertebral y un período breve de recuperación.
5. Si dominan la radiculalgia y los síntomas motores, entonces a veces es posible llevar a cabo foraminotomías limitadas, como ya se ha comentado antes para la radiculopatía cervical.
6. Una enfermedad más extensa que comprenda tanto mielopatía como radiculopatía puede exigir laminectomía de múltiples niveles y estabilización. Generalmente, los resultados son mejores que los que se obtienen en la estenosis lumbar.

Bibliografía

Atlas SJ, Keller RB, Wu YA, et al. Long-term outcomes of surgical management of lumbar spinal stenosis. *Spine.* 1996;21:1787–1794.

Caragee E. Surgical treatment of lumbar disk disorders. *JAMA.* 2006;269:2485–2487.

Fritzell P, Hagg O, Wessberg P, et al. Lumbar fusion versus nonsurgical treatment for chronic low back pain. A multicentre randomized controlled trial from the Swedish Lumbar Spine Study Group. *Spine.* 2001;26:2521–2532.

Hudgkins WR. The crossed straight leg raising sign (of Fajersztajn). *N Engl J Med.* 1977;297:1127.

Jensen MC, Brant-Zawadzki MN, Obuchowski N, et al. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. *N Engl J Med.* 1994;331:69–71.

Pengel LHM, Herbert RD, Maher CG, et al. Acute low back pain: systematic review of its prognosis. *BMJ.* 2003; 327:323–325.

Peul WC, van Houwelingen HC, van der Hout BW, et al. Surgery versus prolonged conservative treatment for sciatica. *N Engl J Med.* 2007;356:2239–2243.

Weinstein JN, Tosteson TD, Lurie JD, et al. Surgical vs nonoperative treatment for lumbar disc herniation. The Spine Outcomes Research Trial (SPORT): a randomized trial. *JAMA.* 2006;296:2441–2450.

Weinstein JN, Tosteson TD, Lurie JD, et al. Surgical versus nonsurgical treatment for lumbar degenerative spondylolisthesis. *N Engl J Med.* 2007;356:2257–2270.

Weinstein JN, Tosteson TD, Lurie JD, et al. Surgical of nonoperative treatment for lumbar spinal stenosis. *N Engl J Med.* 2008;358:794–810.

5 TRASTORNOS DEL SUEÑO

Milena Pavlova

HIPERSOMNIA DIURNA

Introducción

Casi una cuarta parte de los adultos sanos sufre somnolencia diurna. Las causas son numerosas, entre ellas el sueño insuficiente o el sueño inoportuno (esto es, la restricción voluntaria del sueño o la alteración del ritmo circadiano), los trastornos primarios del sueño, y los trastornos médicos y neurológicos que afectan al sueño o provocan estados de sueño patológicos.

Anamnesis

1. El síntoma característico es dormirse contra la propia voluntad, lo que provoca vergüenza, pérdida de productividad y, a veces, resulta peligroso (p. ej., durante la conducción).
2. Hay que diferenciar la somnolencia excesiva del cansancio y la abulia, que tienen una variedad de causas mucho más amplia. Una persona somnolienta se queda dormida, en lugar de no estar dispuesta a practicar una actividad o de estar demasiado débil para hacerlo.

Fisiopatología

1. Las principales categorías de hipersomnia diurna son:
   a. Sueño insuficiente o fragmentado en la noche anterior.
   b. Dificultades en la conciliación del sueño.
2. La conciliación del sueño depende de dos tipos de factores distintos: *a)* los homeostáticos, que están determinados por el estado de vigilia previo, y *b)* los circadianos, que están determinados por la fase actual del ritmo circadiano de la persona. En condiciones normales, estos dos tipos de factores funcionan de manera sincrónica para garantizar una vigilia ininterrumpida durante el «día biológico» y un sueño ininterrumpido durante la «noche biológica». La sincronización precisa del sueño en relación con estos períodos idealizados está modulada por la luz ambiental, las condiciones ambientales que estimulan o dificultan el sueño, la medicación y el estado de vigilia opcional o forzado.
3. El sueño insuficiente es la causa más frecuente de hipersomnia diurna tanto en los adultos como en los niños. Puede ser consecuencia de una restricción del sueño autoimpuesta con el fin de aumentar la productividad, de otros factores ambientales o de que el momento asignado para dormir no coincide con el momento en que la conciliación del sueño es alta (desincronización circadiana debida al desfase horario,

el trabajo por turnos u otros trastornos del ritmo circadiano). Esto puede provocar somnolencia y tener otras consecuencias graves, entre ellas falta de concentración, pérdida de productividad y supuesto deterioro de las funciones inmunitaria y metabólica.

4. La fragmentación del sueño puede ser consecuencia de factores ambientales, de enfermedades médicas o neurológicas y de trastornos primarios del sueño.
5. La mayoría de las personas necesita entre 7 h y 9 h de sueño. Si se presenta somnolencia incluso después de dormir un número suficiente de horas, significa que el impulso del sueño es anormalmente alto. Esto puede deberse a: *a)* fármacos; *b)* trastornos médicos o neurológicos; *c)* desincronización circadiana (p. ej., desfase horario), o *d)* trastornos primarios de la conciliación del sueño (como la narcolepsia y la hipersomnia idiopática).

TABLA 5-1 **Escala de somnolencia de Epworth**

En los últimos 30 días, ¿qué posibilidad tenía de dormirse en las siguientes situaciones (a diferencia de simplemente sentirse cansado)?	Posibilidad elevada (3)	Posibilidad moderada (2)	Posibilidad baja (1)	Nunca se dormiría (0)
1. Leyendo sentado				
2. Viendo la televisión				
3. Como pasajero en un coche durante 1 h, sin ninguna parada				
4. Sentado, inactivo en un lugar público (p. ej., teatro, iglesia)				
5. Descansando tumbado por la tarde cuando lo permiten las circunstancias				
6. En un coche, parado varios minutos por el tráfico				
7. Sentado tranquilamente después de una almuerzo sin alcohol				
8. Sentado y hablando con alguien				
Una puntuación igual o superior a 10 indica somnolencia diurna clínicamente significativa.				

Diagnóstico

1. La cantidad de sueño se determina mediante la anamnesis, los diarios de sueño y la actigrafía. La polisomnografía está indicada si se sospecha un trastorno primario del sueño.
2. La Escala de somnolencia de Epworth (tabla 5-1) puede ayudar a cuantificar la dolencia.
3. También permite cuantificar la somnolencia la prueba de latencias múltiples del sueño (PLMS), en la que se ofrece al paciente la oportunidad de dormir cinco siestas, con 2 h de diferencia entre cada una, 2 h después de despertarse. Una latencia media hasta el inicio del sueño inferior a 8 min en las cinco siestas indica hipersomnia diurna patológica. La aparición de más de un período de sueño paradójico (o sueño REM)

durante las siestas de la PLMS indica desregulación del sueño paradójico, que puede ser una consecuencia de falta de sueño o de narcolepsia.

Tratamiento y pronóstico

1. El tratamiento depende de la demostración de la causa subyacente.
2. Cuando la somnolencia persiste después de haber abordado adecuadamente la causa subyacente, pueden utilizarse fármacos que estimulan la vigilia (tabla 5-2).
3. El clínico debe exponer los riesgos que supone conducir en un estado de somnolencia y otras situaciones en las cuales la vigilia es crucial para la seguridad. Incluso las personas sanas tienden a subestimar su grado de somnolencia.

TABLA 5-2 **Fármacos estimulantes**

Fármaco	Intervalo de dosis diaria (mg)
Metilfenidato (Ritalin®)	5-80 (dosis fraccionadas)
Metilfenidato (Ritalin-SR®)	20-60/día
Metilfenidato (Concerta®, Metadate®, Focalin®)	15-54/día
Dexanfetamina (Adderall®)	5-60 (dosis fraccionadas)
Dexanfetamina (Adderall-XR®)	20-60
Modafinilo (Provigil®)	100-400 (1 o 2 veces/día)

HIPERSOMNIA DIURNA COMO RESULTADO DE ENFERMEDADES MÍDICAS Y NEUROLÓGICAS

Introducción y fisiopatología

Numerosos estados neurológicos, médicos y psiquiátricos causan somnolencia, ya sea mediante la alteración de los mecanismos de la homeostasia del sueño o mediante la alteración del sueño nocturno. Las principales causas son:

1. Causas neurológicas de fragmentación del sueño:

- **a.** Movimientos anómalos: temblor e incapacidad para cambiar de postura en la cama en la enfermedad de Parkinson, otras afecciones neurodegenerativas.
- **b.** Crisis epilépticas: ya sea como causa o como consecuencia del sueño fragmentado.
- **c.** Espasticidad: como resultado de un accidente cerebrovascular, una lesión medular, de esclerosis múltiple (EM) o de otras afecciones.
- **d.** Nicturia: en la EM, la diabetes y otras afecciones.
- **e.** Trastorno primario del sueño comórbido: los ejemplos comprenden el trastorno de la conducta durante el sueño REM, que se observa en más de una tercera parte de los pacientes con sinucleinopatías. El trastorno de movimientos periódicos de las extremidades (TMPE) se observa habitualmente entre los pacientes con neuropatía periférica, con lesiones medulares y con enfermedad de Parkinson. La apnea obstructiva del sueño (AOS) es especialmente frecuente en los pacientes que han padecido un accidente cerebrovascular, en los enfermos de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y después de una lesión medular cervical. Los pacientes con síndrome pospoliomielítico tienen un mayor riesgo de padecer AOS además de apnea central del sueño (ACS).

2. Afecciones médicas que impiden dormir o interrumpen el sueño:

- **a.** Fármacos: se proporciona una descripción detallada en la tabla 5-3.
- **b.** Dolor: prácticamente todos los tipos de dolor agudo y crónico son responsables de un sueño deficiente y de la somnolencia posterior. El dolor provocado por el cáncer, la espondilosis, las afecciones reumatológicas, las fracturas y el estado postoperatorio es frecuente y puede pasar desapercibido si no se realiza una anamnesis minuciosa. Por supuesto, ciertos dolores nocturnos son característicos de afecciones graves, como tumores vertebrales y cerebrales. Las enfermedades cutáneas que cursan con prurito y el reflujo gastroesofágico son derivados de esta categoría.

TABLA 5-3 **Fármacos asociados a hipersomnia diurna**

Clase de fármaco	Fármacos habituales	Comentarios
Antidepresivos	Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, doxepina, etc.)	Menos habitual con ISRS
Antihistamínicos	Bromfeniramina, difenhidramina, hidroxizina, clorfeniramina	Menos común con fármacos de segunda generación
Ansiolíticos	Benzodiazepinas (diazepam, clonazepam, flurazepam, temazepam, etc.)	Fármacos de acción prolongada más asociados a sedación diurna
Antihipertensores	Agonistas α-2 (clonidina), antagonistas α-1 (prazosina)	La sedación puede ser pasajera
Antiepilépticos	Gabapentina, topiramato, tiagabina, fenitoína, fenobarbital	Los índices varían en diferentes estudios
Antipsicóticos	Tioridazina, clorpromazina, quetiapina, clozapina, olanzapina	Puede ser pasajera

ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

c. Nicturia: el problema frecuente del prostatismo, independiente de las afecciones neurológicas, hace que el paciente tenga que levantarse de la cama con frecuencia por la noche.

d. Insuficiencia cardiopulmonar: interrumpe el sueño como resultado de la disnea, especialmente si hay ortopnea.

e. Trastornos psiquiátricos.

1) Estados de ansiedad: la ansiedad exógena aguda y la ansiedad crónica asociadas a depresión suelen interrumpir el sueño, principalmente con insomnio.

2) Manía: normalmente está asociada a una menor necesidad de dormir, pero no suele provocar hipersomnia diurna secundaria.

Pronóstico

1. El pronóstico depende de la causa subyacente. El mejor pronóstico corresponde al dolor que puede curarse, a los estados de ansiedad y a la alteración circadiana y ambiental que es posible corregir fácilmente.

Diagnóstico

1. El diagnóstico se establece por la presencia de antecedentes de uno de los trastornos mencionados antes y por la confirmación de la presencia de somnolencia mediante observación o la PLMS.

Tratamiento

1. El primer paso del tratamiento consiste en controlar los factores que interrumpen el sueño. En los pacientes en los que persiste la somnolencia, el modafinilo puede ser

útil para controlar la somnolencia residual con efectos secundarios mínimos. También es preciso aconsejar al paciente sobre los riesgos de la conducción, porque pueden aparecer episodios de somnolencia incontenibles sin un aviso previo claro.

TRASTORNOS PRIMARIOS DEL SUEÑO QUE PROVOCAN HIPERSOMNIA

Trastornos respiratorios del sueño

Introducción

1. Los principales subtipos comprenden:
   a. Apnea obstructiva del sueño: caracterizada por episodios repetitivos de cierre faríngeo durante el sueño.
   b. Apnea central del sueño: caracterizada por períodos de ausencia del esfuerzo respiratorio. Pueden ocurrir esporádicamente o con un patrón cíclico (p. ej., respiración de Cheyne-Stokes).
   c. Síndromes de hipoventilación relacionados con el sueño: períodos de disminución de la ventilación con hipercapnia profunda, la mayoría de las veces asociada a debilidad neuromuscular o alteraciones de la pared torácica.
2. Los trastornos respiratorios del sueño provocan hipersomnia diurna secundaria a fragmentación del sueño e hipoxia intermitente.

Anamnesis

Los síntomas iniciales pueden ser somnolencia excesiva, fragmentación del sueño o, en algunos casos, insomnio. El compañero de cama puede referir ronquidos, pausas en la respiración o despertares aparentes, que se manifiestan con agitación motora. Numerosos pacientes refieren problemas de concentración y de memoria, o alteración del estado de ánimo. Otros síntomas menos frecuentes son la cefalea matinal y problemas sexuales.

Fisiopatología

1. En la AOS se produce una obstrucción respiratoria que lleva a un cese parcial o completo de la respiración, pese a la presencia de esfuerzo respiratorio. El músculo dilatador de la faringe está menos activo durante el sueño, y la úvula o la lengua (o ambas) caen y ocluyen parcial o completamente la vía respiratoria. Los factores de riesgo comprenden la obesidad, la edad avanzada, el sexo masculino y determinados rasgos anatómicos, como una vía respiratoria pequeña, retrognatia y macroglosia.
2. El síntoma inicial de la ACS son los episodios de ausencia de esfuerzo respiratorio. Éstos pueden deberse a fármacos que afectan al impulso respiratorio, a patología que afecta al bulbo (p. ej., una malformación de Chiari) o ser idiopáticos.

3. La ACS de tipo Cheyne-Stokes se observa con mucha frecuencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sistólica, pero en ocasiones aparece también en los trastornos neurodegenerativos.
4. La hipoventilación relacionada con el sueño en los pacientes con debilidad neuromuscular está agravada por las alteraciones de la activación muscular relacionadas con el sueño, en especial durante el sueño paradójico, cuando la ventilación se mantiene principalmente por la activación del diafragma.

Pronóstico

1. La prevalencia y la gravedad de la AOS aumentan con la edad. Cada vez hay más datos que indican que la AOS también está independientemente asociada a enfermedades como el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular.
2. El pronóstico de la ACS está menos definido.
3. Las respiraciones de Cheyne-Stokes en pacientes con ICC son un factor pronóstico independiente de mortalidad.
4. La hipoventilación relacionada con el sueño en los pacientes con enfermedad neuromuscular es un precursor de insuficiencia respiratoria diurna.

Diagnóstico

1. El método diagnóstico de referencia es la polisomnografía nocturna asistida. La gravedad de la enfermedad se cuantifica mediante el índice de apnea-hipopnea (número de episodios respiratorios anómalos por cada hora de sueño) o el índice de alteración respiratoria. Según los criterios actuales, la gravedad se clasifica del siguiente modo:
   a. Menos de 5 apneas por hora: normal.
   b. De 5 a 20 apneas por hora: AOS leve.
   c. De 20 a 40 apneas por hora: AOS moderada.
   d. Más de 40 apneas por hora: AOS grave.

Tratamiento

1. Apnea obstructiva del sueño.

Las medidas conservadoras que pueden mejorar la AOS son perder peso y evitar el alcohol y los sedantes.

   a. En algunos pacientes, los episodios respiratorios tienen lugar mientras duermen en posición de decúbito supino. En estos casos, pueden utilizarse almohadas en forma de cuña u objetos de forma parecida en el camisón/camisa de dormir para evitar el sueño en esta posición.

b. La *presión positiva en las vías respiratorias (PAP, positive airway pressure)* aplicada mediante una mascarilla nasal es la principal modalidad de tratamiento. Funciona como una férula neumática que impide el cierre de la vía respiratoria. Puede administrarse de manera continua (CPAP) o bifásica (BiPAP), que proporciona una presión más baja de la inspiración a la espiración. Puede reducir la hipersomnia diurna, mejorar la función global y la calidad de vida, y en algunos estudios ha puesto de manifiesto una tensión arterial más baja en comparación con el placebo.

c. La PAP necesaria se determina durante un estudio de «ajuste», que a menudo puede realizarse durante la misma noche de la polisomnografía diagnóstica (polisomnografía de mitad de la noche).

d. Los *aparatos orales* son prótesis bucales hechas a medida que hacen avanzar la mandíbula, con lo cual dilatan la vía faríngea. Son eficaces para los pacientes con AOS de leve a moderada, y su eficacia oscila entre el 60 % y el 80 %. Muchos pacientes prefieren estos aparatos a la PAP por su facilidad de uso.

e. El *tratamiento quirúrgico* de la AOS comprende intervenciones mínimamente invasivas (como la ablación uvular por radiofrecuencia) e intervenciones más invasivas, como la uvulopalatofaringoplastia (UPFP).

f. Los índices de éxito de la cirugía varían según la intervención, pero los índices de éxito de la UPFP son de aproximadamente el 40 % al 50 %.

g. En un pequeño número de pacientes cuya apnea se trata adecuadamente, la hipersomnia diurna sigue siendo un problema importante. En estos casos, se ha demostrado que la adición de modafinilo mejora los síntomas, aunque no reduce considerablemente la observancia de la CPAP.

2. Apnea central del sueño.

a. El tratamiento de la ACS es mucho más difícil que el de la AOS. Es obligado revisar cuidadosamente los fármacos que causan esta afección y reducir el consumo de opiáceos y alcohol.

b. Las opciones para el tratamiento de la ACS idiopática comprenden el uso de estimulantes respiratorios como la medroxiprogesterona y la BiPAP.

3. Respiración de Cheyne-Stokes.

a. Si está asociada a ICC, la medida principal consiste en optimizar el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (tras la reducción de la sobrecarga y la administración de diuréticos y β-bloqueantes). Se recomienda realizar un estudio complementario para confirmar que las medidas han sido eficaces.

b. Otros tratamientos disponibles comprenden el oxígeno suplementario y la PAP nasal.

4. La servoventilación adaptable (SVA) es un nuevo método de tratamiento. Utiliza un aparato automático basado en la ventilación por minuto que realiza un análisis de respiración a respiración y modifica los ajustes en consecuencia. Es una opción de

tratamiento prometedora para los pacientes con ACS. Asimismo puede ser útil para tratar a los pacientes con AOS que también tienen apneas centrales o respiración de Cheyne-Stokes.

NARCOLEPSIA

Introducción

La narcolepsia está presente en el 0,05 % de la población adulta (una prevalencia parecida a la de la EM). Suele aparecer en la segunda década de vida, pero no es infrecuente que los síntomas aparezcan inicialmente en la treintena. El período medio entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico con frecuencia es prolongado debido a un diagnóstico incorrecto.

Anamnesis

La narcolepsia se caracteriza por hipersomnia diurna y desregulación de los procesos del sueño paradójico. La tétrada clásica comprende:

1. Somnolencia: los pacientes describen episodios con una necesidad irreprimible de dormir (crisis de sueño) o una tendencia general a dormirse en cualquier situación pasiva. Irónicamente, a menudo el sueño nocturno está fragmentado. Por lo general, las siestas son breves y reparadoras.
2. Parálisis del sueño: aparición de atonía durante el sueño paradójico en las fases iniciales del sueño o la vigilia, que lleva a una incapacidad breve (de segundos a minutos) y normalmente aterradora para mover la musculatura voluntaria estando plenamente consciente, ya sea al despertarse o durante la transición de la vigilia al sueño. La parálisis simultánea de los músculos accesorios de la inspiración puede traducirse en una sensación de disnea.
3. Cataplejía: episodios de pérdida transitoria del tono muscular desencadenados por las emociones, la mayoría de las veces por la risa o un chiste. Los episodios son breves (2 min) y normalmente bilaterales. Puede haber una pérdida transitoria de los reflejos tendinosos profundos.
4. Alucinaciones hipnagógicas (al inicio del sueño) o hipnopómpicas (al final del sueño): es la aparición de los fenómenos alucinatorios de los sueños durante el estado de vigilia. Normalmente son fragmentarios y breves (oír el teléfono o que a uno le llaman por su nombre, o ver la sombra de una persona) y no suelen ser más detallados.
    a. A veces, personas que no padecen narcolepsia refieren parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas de manera aislada.
    b. Actualmente, la narcolepsia se clasifica en narcolepsia con o sin cataplejía. No está claro cuál es el porcentaje exacto de personas que padecen hipersomnia diurna de la narcolepsia que cursa con cataplejía, pero se cree que oscila entre el 50 % y el 80 % de los casos.

Fisiopatología

En los últimos 10 años, la comprensión de la fisiopatología de la narcolepsia ha avanzado, estimulada por el descubrimiento de que el genotipo HLA DQB1*0602 es mucho más frecuente en las personas que padecen la enfermedad (85 % de los narcolépticos frente al 25 % de la población general).

Los ratones a los que se ha desactivado el péptido hipotalámico hipocretina (orexina) presentan estados conductuales indicativos de narcolepsia. En las personas narcolépticas, la reducción del número de neuronas responsables de la producción de hipocretina (orexina) y la ausencia de este péptido en el LCR confirman la importancia de la hipocretina en la narcolepsia que cursa con cataplejía.

Pronóstico

La narcolepsia es un trastorno crónico, pero no progresivo. En algunas personas aparecerá cataplejía varios años después de la aparición de hipersomnia diurna.

Diagnóstico

La descripción clínica de la cataplejía por parte del paciente y los observadores es prácticamente patognomónica. La PLMS proporciona información objetiva y en la actualidad es el método de referencia. Los criterios diagnósticos comprenden:

1. Latencia media del sueño inferior a 8 min.

2. Presencia de *dos o más* períodos de sueño paradójico al inicio del sueño (sueño paradójico que aparece dentro de los 15 min siguientes a la conciliación del sueño durante una siesta).

   a. Para la narcolepsia que cursa con cataplejía, pueden utilizarse las concentraciones de hipocretina-1 (Hct-1) en el LCR con fines diagnósticos. Una concentración de Hct-1 igual o inferior a 110 pg/ml, o de una tercera parte de la media normal de referencia, corrobora el diagnóstico.

Tratamiento

Hay que insistir en la importancia de un sueño nocturno suficiente y en el valor de las siestas diurnas como método para reducir al mínimo la hipersomnia diurna en la narcolepsia.

El tratamiento farmacológico de elección para la hipersomnia diurna narcoléptica es el modafinilo. El efecto secundario limitante más frecuente es la cefalea; además, se han constatado varias interacciones farmacológicas. El modafinilo afecta a las enzimas del sistema del citocromo P450, esto es, induce 1A2 y 3A e inhibe 2C19. Hay que advertir de la interacción a los pacientes que toman anticonceptivos orales, benzodiazepinas y otras sustancias metabolizadas por el sistema del citocromo P450.

Otra opción es utilizar estimulantes de acción corta. Además, se han desarrollado preparados de liberación prolongada de metilfenidato y anfetaminas, que permiten la

administración una o dos veces al día. No obstante, siguen preocupando su capacidad adictiva y los efectos secundarios relativamente frecuentes de cefalea, anorexia, alteraciones del estado de ánimo e incremento de la tensión arterial y del pulso.

TABLA 5-4 **Fármacos para la cataplejía**

Fármaco	Intervalo de dosis diaria
Clomipramina (Anafranil®)	25-75 mg
Imipramina (Tofranil®)	75-150 mg
Protriptilina (Vivactil®)	15-20 mg
Fluoxetina (Prozac®)	20-40 mg
Paroxetina (Paxil®)	20-40 mg
Sertralina (Zoloft®)	50-200 mg
Venlafaxina (Effexor®)	75-150 mg
Oxibato sódico (Xyrem®)	3-9 g (administrados en 2 dosis fraccionadas uniformemente por la noche)

Las mujeres que tienen pensado quedarse embarazadas pueden constituir un desafío especial, ya que ninguno de los estimulantes disponibles actualmente tiene una seguridad confirmada durante el embarazo. La higiene óptima del sueño y las siestas planificadas/programadas pueden ser una opción razonable.

El tratamiento de la *cataplejía* se realiza con inhibidores del sueño paradójico. Los antidepresivos tricíclicos se han sustituido por inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) que se toleran mejor y son más seguros (tabla 5-4). Ambas clases de fármacos inhiben la cataplejía, la parálisis del sueño y las alucinaciones hipnagógicas.

Si la cataplejía es resistente al tratamiento con estos fármacos, puede tratarse satisfactoriamente con γ-hidroxibutirato (GHB), un fármaco de acción corta que se administra por la noche debido a sus propiedades sedantes.

HIPERSOMNIA IDIOPÁTICA

Introducción

La hipersomnia idiopática comparte con la narcolepsia la hipersomnia diurna, pero no presenta ninguno de los síntomas relacionados con el sueño paradójico. Las personas afectadas refieren un sueño nocturno normal (a diferencia de la narcolepsia), pero dificultades importantes para despertarse por la mañana o de las siestas diurnas. Estas siestas son más largas que las de los pacientes narcolépticos y pueden durar de 2 h a 3 h. Incluso tras estas largas siestas, los pacientes tan sólo se sienten parcialmente renovados.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante polisomnografía y PLMS. La polisomnografía nocturna muestra una elevada eficiencia del sueño y la PLMS, una latencia del sueño patológicamente reducida (< 8 min), pero sin la aparición de períodos de sueño paradójico durante las siestas diurnas. Puesto que los trastornos médicos y neurológicos (v. anteriormente) pueden llevar a hipersomnia diurna, generalmente este diagnóstico se realiza por exclusión. La causa de la hipersomnia idiopática se desconoce, tal como su nombre indica.

Tratamiento

El tratamiento se dirige al alivio sintomático de la somnolencia diurna. Puede utilizarse modafinilo (en dosis de 200-800 mg/día) además de los estimulantes tradicionales (anfetamina, dexanfetamina, etc.). No obstante, la respuesta suele ser reducida.

SÍNDROME DE KLEINE-LEVIN

Introducción

El síndrome de Kleine-Levin (SKL) se caracteriza por episodios periódicos y prolongados de hipersomnia y distintos trastornos de la conducta (entre ellos hiperfagia compulsiva) que duran de días a semanas, y una remisión completa con conducta normal entretanto.

Fisiopatología

La causa y la fisiopatología del SKL se desconocen. Es más frecuente en los varones, pero también se han descrito casos en mujeres, y la relación es de 4 a 1. Cuando se observa en mujeres jóvenes, puede tener un patrón catamenial. Existen tipos sintomáticos debidos a lesiones hipotalámicas adquiridas, pero su similitud con el SLK idiopático es escasa.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza por la presencia de episodios prolongados de somnolencia y la exclusión de otras causas de hipersomnia.

Tratamiento

El tratamiento puede comprender estimulantes o modafinilo para la hipersomnia y posiblemente sales de litio.

INSOMNIO

Introducción

El insomnio se define como la dificultad para conciliar o mantener el sueño. Afecta aproximadamente a una tercera parte de la población general y persiste en cerca del 12 % al 15 % de los adultos. El trastorno es más frecuente en las mujeres y aumenta con la edad avanzada hasta aproximadamente los 60 años.

Fisiopatología

Es mejor considerar el insomnio crónico como el síntoma de un problema subyacente que como un trastorno en sí. Normalmente, el insomnio agudo está causado por un fenómeno desencadenante definido. Todas las causas médicas habituales de alteración del sueño que se han enumerado en los apartados anteriores, en especial el dolor y la ansiedad, se observan en la práctica.

El momento y la duración del sueño están determinados por la conciliación del sueño «homeostática» subyacente (duración de la vigilia previa) y por los procesos circadianos (reloj interno). El insomnio puede ser el resultado de una respuesta reducida al impulso homeostático o de una distorsión de las relaciones de las fases entre el tiempo asignado para dormir y la conciliación del sueño circadiana.

Pronóstico

El insomnio de adaptación (agudo) remite de forma espontánea. El pronóstico del insomnio comórbido depende de la causa subyacente. El insomnio puede estar asociado a dificultades cognitivas y de la atención, a una mayor uso de la atención sanitaria y al aumento del riesgo de padecer trastornos del estado de ánimo o de ansiedad, o alcoholismo o drogadicción.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la anamnesis. Los trastornos médicos y psiquiátricos pueden provocar insomnio concurrente y, por tanto, durante la anamnesis hay que hacer las preguntas apropiadas para obtener un relato compatible con estos trastornos. Si se sospecha un trastorno primario del sueño, la polisomnografía resulta útil.

Tratamiento

Depende de la causa subyacente y de la duración del síntoma.

INSOMNIO DE ADAPTACIÓN (AGUDO)

Normalmente tiene una duración de 1 día a 3 semanas.

Fisiopatología

Está asociado a un entorno de sueño desconocido, estrés exógeno, enfermedad médica o dolor agudos, trabajo por turnos, o consumo de alcohol o cafeína.

Pronóstico

Generalmente tiene una duración limitada.

Diagnóstico

Puede realizarse a partir de la anamnesis.

Tratamiento

1. Si el insomnio se limita a 1 o 2 días, normalmente no es necesario tratamiento.
2. Hay que intentar mitigar la causa subyacente del insomnio.
3. El insomnio cuya duración es superior a unos días puede tratarse con fármacos (tabla 5-5).

TABLA 5-5 **Tratamientos farmacológicos utilizados habitualmente para el insomnio**

Fármaco	Intervalo de dosis habitual (mg)	Semivida, incluidos metabolitos activos (h)
Agonistas de los receptores de benzodiazepinas		
Clonazepam (Klonopin®; otros)	0,5-1,0	30-60
Flurazepam (Dalmane®; otros)	15-30	20-60
Temazepam (Restoril®; otros)	7,5-30	6-18
Lorazepam (Ativan®; otros)	1-2	12-18
Alprazolam (Xanax®; otros)	0,25-1,0	6-20
Triazolam (Halcion®; otros)	0,125-0,25	2-3
Zolpidem (Ambien®)	5-10	2-3
Zaleplón (Sonata®)	10-20	1-1,5
Eszopiclona (Lunesta®)	1-3	6
Agonistas de los receptores de melatonina		
Ramelteón (Rozerem®)	8	1-1,5
Antidepresivos sedantes y otros sedantes		
Amitriptilina (Elavil®; otros)	25-100	10-50
Doxepina (Sinequan®; otros)	25-100	6-10
Trazodona (Desyrel®)	25-150	5-9
Mirtazapina (Remeron®)	7,5-30	20-40
Gabapentina (Neurontin®)	300-1200	5-9

a. Los agonistas de los receptores de benzodiazepinas (ARBz) son los fármacos de elección *para el uso a corto plazo,* dada su eficacia, su tolerabilidad y la gran variedad de semividas disponibles.

b. Hay que recetar otros fármacos distintos de los ARBz a las personas con antecedentes de drogadicción o alcoholismo. En los pacientes que también padecen AOS, lo mejor es utilizar fármacos sin propiedades miorrelajantes.

INSOMNIO PRIMARIO

Introducción

Existen tres subtipos:
1. Insomnio psicofisiológico (condicionado).
2. Insomnio idiopático.
3. Insomnio paradójico (percepción errónea del estado de sueño).

Fisiopatología

Se considera que todos los subtipos están causados por hiperactivación cognitiva y fisiológica.

1. Normalmente, el insomnio psicofisiológico se inicia con un insomnio que tiene otra causa, pero luego se transforma en una afección crónica, como un ciclo de agravamiento de la ansiedad respecto al insomnio que provoca el agravamiento del insomnio. A menudo, los pacientes refieren un exceso de atención a la ansiedad y una agudización de la ansiedad respecto al sueño, dificultad para conciliar el sueño en la cama durante el tiempo previsto, pero capacidad para dormirse durante las actividades monótonas; también refieren que duermen mejor fuera de casa.
2. Por lo general, el insomnio idiopático es de por vida. Se inicia sin ninguna causa desencadenante identificable, a menudo durante la época de lactancia o durante la infancia. Tiene una evolución persistente, sin períodos de remisión
3. El insomnio paradójico es una disparidad entre el sueño registrado en la polisomnografía y la percepción de sueño insuficiente que tiene el paciente.

Pronóstico

Los síntomas son crónicos y pueden llevar al deterioro de la calidad de vida y al trastorno del estado de ánimo. El insomnio psicofisiológico puede evolucionar con altibajos, mientras que el insomnio idiopático suele ser persistente y sin períodos de remisión.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la anamnesis. La identificación de las afecciones concurrentes resulta útil. Normalmente, la polisomnografía no posee utilidad diagnóstica, salvo para diagnosticar una percepción errónea del estado de sueño o para excluir otros trastornos.

Tratamiento

1. Las medidas de higiene del sueño son imprescindibles para todos los insomnes.

a. Despertarse a una hora constante.

b. Determinar el tiempo en la cama (la mayoría necesita de 7-9 h de sueño, no permanecer más tiempo en la cama).

c. Exponerse a una gran cantidad de luz durante el día.

d. Permitir menos luz por la noche.

e. Evitar las siestas a última hora de la tarde.

f. Evitar la cafeína por la tarde (lo ideal es no consumir cafeína a partir del mediodía).

g. Evitar el alcohol cerca de la hora de acostarse (lo ideal es no tomar alcohol en las 5 h anteriores a la hora habitual de acostarse).

2. Se ha demostrado que las técnicas cognitivo-conductuales son las más eficaces a largo plazo.

a. Control de estímulos: reduce la asociación negativa entre la cama y el período de inicio del sueño. Esto resulta contrario a la lógica para muchos pacientes insomnes. Las recomendaciones adicionales son:

1) Utilizar la cama sólo para dormir.

2) Ocultar el reloj para no ver la hora desde la cama.

b. Terapia de restricción del sueño: limita el tiempo en cama a las horas que el paciente dice que duerme (normalmente de 5-6 h). Provoca una falta de sueño a corto plazo, lo que facilita la conciliación y el mantenimiento del sueño, y una mayor confianza y menor ansiedad posteriores respecto al sueño. Una vez que el sueño mejora, la ampliación del tiempo en la cama en incrementos de 30 min cada noche y cada semana lleva a una duración total del sueño más normalizada. Los diarios de sueño y las consultas regulares son útiles.

c. *Técnicas de relajación:* relajación muscular progresiva, biorregulación, yoga y meditación. Es imprescindible dominar la técnica y utilizarla cada día.

3. Los fármacos hipnóticos y ansiolíticos pueden resultar útiles (v. tabla 5-5). Si se prevé un uso prolongado de la medicación, lo prudente es utilizar fármacos que es improbable que creen tolerancia. Para los pacientes que también padecen AOS, lo mejor es utilizar fármacos sin propiedades miorrelajantes.

SÍNDROME DE LAS PIERNAS INQUIETAS

Introducción

El síndrome de las piernas inquietas (SPI) es un fenómeno sensitivo que se refiere a una sensación incómoda que lleva al paciente a mover las extremidades. Está estrechamente relacionado con los movimientos periódicos de las piernas durante el sueño (MPPS). La frecuencia aumenta con la edad.

Anamnesis

Los pacientes refieren sensaciones incómodas en las extremidades, por lo general en las piernas. Pueden describir hormigueo, sensación de «bichos», sensación eléctrica, dolor o simplemente decir que la sensación es indescriptible.

Fisiopatología

El SPI se observa con la insuficiencia renal crónica, la ferropenia, la artritis reumatoide, el uso de antidepresivos y el embarazo.

1. Aproximadamente una tercera parte de los casos de SPI idiopáticos son familiares, y los que presentan un inicio temprano (antes de los 30 años) posiblemente tienen un mecanismo autosómico dominante. Como mínimo existen dos genes de predisposición al SPI, pero el patrón hereditario autosómico dominante puede ocurrir sin ninguno de los genes conocidos.

2. Las concentraciones de ferritina en el suero o el LCR pueden ser bajas, lo que deja entrever la posible implicación del hierro (mediante su intervención en la producción de dopamina) en la fisiopatología del SPI.

Pronóstico

El SPI puede presentar una evolución con altibajos y es posible que remita cuando se trata la afección subyacente (p. ej., anemia).

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante la anamnesis, que comprende los síntomas característicos.

1. Disestesia y agitación en las piernas (o los brazos) que se alivian con el movimiento.

2. Los síntomas aparecen exclusivamente o empeoran por la tarde o por la noche en comparación con el día.

3. Los síntomas se reagudizan con la falta de sueño.
4. La polisomnografía no es necesaria para el diagnóstico, pero si se realiza, revela MPPS en el 80 % de los pacientes.
5. Análisis para determinar la concentración de ferritina.

Tratamiento

1. Una concentración de ferritina inferior a 50 µg/l indica la necesidad de un aporte complementario de hierro.
2. Los fármacos dopaminérgicos constituyen el tratamiento de elección y son sumamente eficaces para aliviar los síntomas del SPI y reducir los MMPS[1].
   a. Pramipexol (dosis inicial, 0,25 mg, aumentar en 0,25 mg cada 3 días hasta la dosis eficaz, normalmente 0,25-1 mg).
   b. Ropinirol (0,25-2 mg) 2 h antes de la aparición de los síntomas; si es necesario antes de las 6-8 de la tarde, puede que también tenga que administrarse antes de acostarse para aliviar los síntomas durante toda la noche.
3. Levodopa/carbidopa (25/100 a 100/400 mg) administrada 1 h antes de la aparición de los síntomas, aunque es necesaria la administración cada 4-6 h, incluso con la formulación de liberación prolongada.

Los pacientes pueden sufrir una «potenciación», es decir, la aparición más temprana de los síntomas durante el día, que luego pueden empeorar con una administración más temprana del fármaco, lo que lleva a síntomas resistentes al tratamiento. Esto es más frecuente con la levodopa que con los agonistas dopaminérgicos.

Los efectos secundarios comunes de la levodopa y los fármacos dopaminérgicos comprenden náuseas, insomnio y cansancio. Los efectos secundarios excepcionales pueden ser el edema periférico, la ortostasis, las conductas compulsivas y las crisis de sueño. Deben evitarse en personas con antecedentes de psicosis o psicosis activa.

4. Los opiáceos pueden ser menos eficaces que los fármacos dopaminérgicos y pueden ser adictivos. La oxicodona o la codeína en pequeñas dosis son muy eficaces para aliviar los síntomas del SPI, especialmente en las personas con disestesia dolorosa.
5. Aunque generalmente no es tan eficaz como un opiáceo, el uso de la gabapentina suscita menos preocupaciones. La dosis eficaz habitual oscila entre 300 y 1 800 mg. Puede administrarse en dosis fraccionadas por la tarde y antes de acostarse. El efecto secundario común es la sedación. Debe utilizarse en bajas dosis y con cautela en las personas con fallo o insuficiencia renal. Hay que advertir a los pacientes que no suspendan el tratamiento súbitamente, sobre todo si toman dosis altas.

TRASTORNO DE MOVIMIENTO PERIÓDICO DE LAS EXTREMIDADES

Introducción

Los movimientos periódicos de las piernas durante el sueño (MPPS) son movimientos que se suelen registrar durante el sueño y que consisten en la dorsiflexión repetitiva del pie y la parte inferior de la pierna. Generalmente, los movimientos son sutiles y pueden pasar inadvertidos al compañero de cama, aunque en los tipos más graves son evidentes. Pueden verse afectados otros miembros, incluidos los brazos y en raras ocasiones, el tronco. Los MMPS pueden estar asociados o no a despertares, y se obtienen índices del número de movimientos con y sin despertar por hora de sueño. El término MMPS se deriva de la periodicidad de los movimientos, que se dan a intervalos de 15 s a 30 s durante el sueño. Los movimientos duran más o menos 2 s. Cuando aparece un trastorno del sueño en presencia de MMPS, sin otras causas conocidas de alteración del sueño, se establece el diagnóstico de trastorno de movimientos periódicos de las extremidades (TMPE).

[1] *Nota del revisor:* en España se administra también rotigotina (1-3 mg) en forma de parche transdérmico cada 24 h.

Anamnesis

Los MPPS se registran comúnmente en la polisomnografía nocturna y los cálculos de la prevalencia en la población de los MPPS que superan los 5 movimientos por hora oscilan entre el 11 % y el 58 %. Los MPPS se registran con mayor frecuencia en los ancianos, en las personas que toman antidepresivos y en una serie de trastornos médicos (insuficiencia renal terminal, ICC, diabetes) y neurológicos o del sueño (AOS, narcolepsia, enfermedad de Parkinson, EM). Aunque aproximadamente el 80 % de las personas con SPI presentará MPPS, sólo un pequeño porcentaje de los que experimentan MPPS describirá síntomas de SPI. La importancia clínica de los MPPS para la calidad del sueño o la vigilia diurna es objeto de discusión: algunos estudios han revelado que no existe correlación entre el índice de MPP y la calidad del sueño o la hipersomnia diurna subjetiva u objetiva, y otros han revelado unas asociaciones limitadas.

Fisiopatología

Los MPPS están asociados a la desregulación dopaminérgica a nivel medular o del sistema nervioso central (SNC) superior. Los antagonistas dopaminérgicos pueden provocar MMPS, mientras que los agonistas dopaminérgicos son sumamente eficaces para reducirlos. Los trastornos caracterizados por la insuficiencia de dopamina (p. ej., narcolepsia, trastorno de la conducta durante el sueño REM) presentan unos altos índices de MMPS. Los estudios de imagen funcional del cerebro han puesto de manifiesto unas reducciones pequeñas, aunque constantes, de la función dopaminérgica en los MPPS. Finalmente, se observan correlaciones entre los metabolitos dopaminérgicos y el número de MMPS. La presencia de MMPS en los pacientes tetrapléjicos sugiere que la médula espinal contiene el programa motor para estos movimientos, y que están un tanto desinhibidos en los pacientes con movimientos excesivos durante el sueño.

El *pronóstico* es parecido al del SPI.

Diagnóstico

Hay que pensar en un posible TMPE si una persona (o su compañero de cama) refiere patadas o sacudidas de las piernas durante el sueño y tiene una alteración del sueño o una hipersomnia diurna que no puede explicarse por otra causa. Es necesaria la polisomnografía para realizar el diagnóstico de TMPE, tanto para comprobar los MPPS como para excluir otras causas de movimientos repetitivos de las piernas, sobre todo AOS. En el adulto, una frecuencia de más de 15 movimientos de las piernas por hora de sueño es compatible con la definición actual de TMPE.

El diagnóstico diferencial de los movimientos nocturnos de las piernas durante el período de sueño comprende SPI (en que se refiere agitación de las piernas antes del inicio del sueño), ansiedad (en que los movimientos de las piernas se observarán durante el despertar, no durante el sueño), crisis epilépticas nocturnas (que revelarán alteraciones en el electroencefalograma [EEG]), AOS (en que se observan alteraciones respiratorias características) o trastorno de la conducta durante el sueño REM (en que los movimientos son representaciones de sueños que tienen lugar durante el sueño paradójico y no son periódicos).

Tratamiento

El tratamiento del TMPE se inicia con la supresión de los fármacos desencadenantes o agravantes (p. ej., antidepresivos). Los MPPS pueden reducirse drásticamente con la adición de fármacos dopaminérgicos, especialmente en presencia de SPI concurrente. No obstante, las activaciones EEG pueden persistir incluso con la eliminación de la actividad motora manifiesta. Por este motivo, también se ha recomendado la administración conjunta de una benzodiazepina o la sustitución por una benzodiazepina. Aunque los estudios que han utilizado triazolam en pacientes con MPPS no observaron una reducción del índice de MPP, se observaron mejoras en los movimientos de las piernas asociados a activación, la arquitectura del sueño y la vigilia diurna, incluso tras 12

semanas de uso nocturno del fármaco. En un número reducido de pacientes, el uso de clonazepam resultó eficaz para mejorar tanto el número de MPP como las medidas de continuidad del sueño.

TRASTORNOS DEL RITMO CIRCADIANO

Introducción

Numerosas funciones neurofisiológicas normales se encuentran bajo el gobierno del sistema circadiano, independientemente del estado de sueño-vigilia y de las horas que un individuo está despierto. La vigilia subjetiva, el rendimiento cognitivo y la memoria a corto plazo se encuentran en su nivel más bajo cerca del momento de la temperatura mínima o de la «noche biológica». Otras funciones corporales también se encuentran bajo la variabilidad circadiana o diurna/nocturna, independientemente del estado de sueño o de vigilia. Algunos ejemplos son la secreción máxima de cortisol por la mañana, que se mantiene incluso en condiciones de estado de vigila continuado, la secreción máxima de ácido gástrico por la noche, la secreción de melatonina y otros. Estas funciones tienen unas relaciones de fase fuertemente arraigadas (p. ej., el momento en que la secreción de cortisol alcanza el nivel máximo es también el momento en que la secreción de melatonina desciende).

Fisiopatología

Cuando las horas de sueño y de vigila se alteran de manera constante, también se alteran otros ritmos corporales, y con el tiempo se restablecen una relaciones de fase normales. No obstante, estas relaciones de fase pueden alterarse temporalmente (durante el desfase horario) o durante un período más prolongado (síndromes de la fase del sueño adelantada y retrasada), y a raíz de esto el paciente quizás experimente dificultades para conciliar el sueño en el momento deseado, somnolencia, escasa concentración, falta de productividad y otros síntomas.

Pronóstico

La alteración del ritmo circadiano remite de forma espontánea. El síndrome de la fase del sueño retrasada (v. apartado siguiente) a veces remite espontáneamente y mejora durante la vejez.

Síndrome de la fase del sueño retrasada

El síndrome de la fase del sueño retrasada (SFSR) es un trastorno de las relaciones de fase entre los momentos de sueño deseados y el sistema circadiano, que se manifiesta como una tendencia a dormirse mucho después de lo deseado y a despertarse después de la hora habitual para la población general. A raíz de esto, con frecuencia estos pacientes acuden al médico con síntomas de insomnio. El SFSR es una causa especialmente

frecuente de insomnio en los adultos jóvenes.

Síndrome de la fase del sueño adelantada

De forma similar al SFSR, en el síndrome de la fase del sueño adelantada (SFSA) la «noche biológica» del paciente se encuentra «atrapada» en un momento desfavorable en relación con la hora de acostarse deseada y aparece unas horas antes. Este trastorno es más frecuente entre los ancianos. Se han demostrado tipos familiares de este trastorno.

Diagnóstico

La clasificación internacional de los trastornos del sueño ha fijado los siguientes «criterios mínimos» para el diagnóstico del SFSR: *a)* incapacidad para conciliar el sueño en el momento deseado y dificultad para despertarse; *b)* retraso de la hora del episodio de sueño habitual; *c)* presencia de síntomas de un mes o más de evolución; *d)* cuando las obligaciones lo permiten (p. ej., cuando no se trabaja ni se asiste a clases), el paciente opta por retrasar la hora del episodio de sueño principal, que se cree que es de buena calidad y cantidad, puede despertarse de este episodio de sueño sin dificultad y mantiene esta pauta de sueño-vigilia retrasada sin dificultad, y *e)* 2 semanas o más de datos de sueño subjetivos (p. ej., diario de sueño-vigilia) demuestran la presencia de una pauta de sueño-vigilia habitual retrasada.

El diagnóstico del SFSR y del SFSA se realiza a partir de la anamnesis y puede confirmarse mediante un diario de sueño o medidas objetivas, como una actigrafía de muñeca. Los marcadores de las fases circadianas (normalmente la melatonina sérica o la temperatura central) confirman a veces el diagnóstico, pero no se recomiendan sistemáticamente. La polisomnografía o PLMS no están indicadas, a menos que se sospeche la posibilidad de otro trastorno del sueño.

Tratamiento

Los factores que sincronizan el ritmo circadiano en mayor medida son: *a)* la luz, que proporciona información sobre la hora del «día», y *b)* la melatonina, que proporciona información sobre la «noche». A partir de estos factores, se han propuesto varias estrategias para el tratamiento del SFSR.

1. Cronoterapia: se aconseja al paciente que retrase la hora de acostarse 3 h cada 24 h hasta que consiga acostarse a la hora deseada. En un caso clínico de un niño de 10 años, este tratamiento resultó satisfactorio y se tradujo en una mejora del sueño y de la atención.
2. Fototerapia (tratamiento por medio de la luz): la luz brillante puede «desplazar» la «noche biológica» de las personas (medida por variables fisiológicas importantes, p. ej., temperatura central) en condiciones experimentales. La rapidez y el grado del cambio dependen de la intensidad del estímulo y de su sincronización con la

temperatura central mínima de la persona al inicio del tratamiento. Por tanto, el tratamiento «ideal» empieza con la determinación de la «noche» fisiológica del paciente (a partir del momento de la temperatura mínima o la secreción de melatonina) en un protocolo sistemático constante que se ha descrito antes. Estas medidas son caras, incómodas y no se consideran rentables a efectos clínicos. No obstante, la luz brillante puede utilizarse para el tratamiento del SFSR, administrado empíricamente entre las 6 y las 9 de la mañana a una intensidad de 2 000-2 500 lux, con unos buenos resultados razonables. No se ha comprobado la duración óptima, aunque el tratamiento de 2 semanas de duración administrado durante 2 h cada mañana ha sido satisfactorio. Dado que la luz brillante es segura y relativamente fácil de administrar, es un tratamiento autorizado para el SFSR.

Las opciones de tratamiento para el SFSA son similares a las del SFSR. Puede utilizarse fototerapia, en forma de luz brillante nocturna a un intensidad de 2500-4000 lux entre las 8 y las 11 de la noche durante 2-3 h.

3. Melatonina: puede utilizarse para desplazar el ritmo circadiano y es una opción de tratamiento razonable. La administración de 5 mg a las 10 de la noche ha dado resultados satisfactorios y ha sido bien tolerada. A diferencia de algunos hipnóticos, el tratamiento no está asociado a un «efecto resaca», pero algunos pacientes refieren cansancio por la mañana. Dado que los efectos sobre el desarrollo del aparato reproductor no se conocen del todo, se ha recomendado prudencia en su administración a los pacientes jóvenes.

Otras opciones de tratamiento descritas comprenden el aporte complementario de vitamina B_{12}. En un informe de dos adolescentes que no sufrían carencia de vitamina $B_{12,}$ su administración en dosis elevadas dio resultado. No obstante, no se han llevado a cabo estudios aleatorizados.

Las estrategias mencionadas antes no se han comparado y no se ha demostrado que ninguna ofrezca mejores resultados. Es más, el cumplimiento de los pacientes varía considerablemente y, por tanto, puede utilizarse cualquiera de las opciones mencionadas antes o una combinación de varias opciones, según las circunstancias.

Alteración del ritmo circadiano

Cuando se viaja a través de los husos horarios en un período breve se produce una desincronización entre la «noche» ambiental y la biológica, que habitualmente se conoce como «desfase horario» *(jet lag)*. De modo similar a los síndromes de alteración de la fase del sueño mencionados antes, este desajuste puede provocar insomnio, dificultad para concentrarse o somnolencia, y sería lógico esperar que modificara los trastornos que tienen un patrón circadiano. Habitualmente, la adaptación cuando se viaja en dirección este es más difícil que cuando se viaja en dirección oeste. El tratamiento puede consistir en un adelanto de la fase del sueño antes del viaje, el uso de luz brillante durante el día previsto en el destino o la administración de melatonina.

PARASOMNIAS

Las parasomnias se dividen en las que provienen del sueño profundo (también conocidas como confusiones del despertar) y las que se aparecen durante el sueño paradójico. A menudo, estos dos tipos de parasomnias pueden distinguirse por su momento de aparición característico, el recuerdo del sueño al despertarse durante el episodio, el estado mental al despertarse, la duración, el grado de amnesia en relación con el episodio y la activación neurovegetativa asociada.

Parasomnias del sueño profundo

Introducción

Durante los estados de sueño total o parcial, pueden aparecer conductas o una expresión afectiva parcialmente independientes de la plena consciencia. La mayoría son actividades motoras (caminar, comer, conducta sexual) o respuestas emocionales (miedo, ira, excitación sexual), que normalmente aparecen en episodios breves. La ideación compleja y el juicio, además de la retroalimentación del entorno, están inhibidos. Estos trastornos son más frecuentes en los niños, están asociados a amnesia, aparecen durante las primeras 1 h a 2 h de sueño y por lo general tienen su origen en el sueño profundo.

Anamnesis

Normalmente, las *confusiones del despertar* son conductas motoras breves y simples, que aparecen sin una expresión afectiva importante. La confusión mental con conducta automática, el habla poco clara y la ausencia relativa de respuesta al entorno es la manifestación distintiva de la confusión del despertar. Un ejemplo habitual es el paciente que está sentado en la cama con vocalización simple y mordisqueo de la ropa de cama. Si el paciente es interrumpido por un miembro de la familia, las respuestas pueden ser inexistentes, incompletas o inapropiadas momentáneamente.

El *sonambulismo* comporta conductas más complejas, normalmente sin implicación emocional importante. Los ejemplos habituales comprenden intentar ir al baño, a la cocina, comer o incluso cocinar, e incluso en algunos casos salir de casa. Aunque el sonámbulo tiene los ojos abiertos, su conducta puede ser torpe. Por lo general no sueña y (si se le despierta) sólo referirá mentación simple (un fragmento o una sensación). Los pacientes suelen volver a dormirse y a la mañana siguiente no recuerdan el suceso.

El *terror nocturno* (pavor nocturno) presenta muchas de las manifestaciones de otras parasomnias del sueño profundo, pero se caracteriza por una expresión (y una experiencia) neurovegetativa, motora y afectiva más intensa. En los niños, los terrores nocturnos pueden ir precedidos de un grito, seguido de muestras de pánico, llanto e *inconsolabilidad.* En el adulto, es habitual la agitación, frecuentemente con el

convencimiento de que existe una amenaza real inminente, con una conducta de huida o de defensa. Por este motivo, las personas que padecen terrores nocturnos pueden autolesionarse, lesionar a los demás o dañar cosas, en su estado de extrema agitación. Al igual que en el sonambulismo, normalmente los pacientes no refieren sueños, pero tienen pensamientos simples («la habitación está en llamas» o «me están atacando») que pueden ser difíciles de hacer olvidar, incluso después de que paciente se haya despertado.

También se han identificado *variantes de parasomnia del sueño profundo* en el adulto: inercia del sueño excesiva (o «embriaguez del sueño»), conducta sexual anómala relacionado con el sueño («sexsomnia»), trastorno alimentario relacionado con el sueño y violencia relacionada con el sueño.

El sonambulismo aparece en el 10% al 20% de los niños y en el 1% al 4% de los adultos. Los terrores nocturnos son menos frecuentes que el sonambulismo, y un 5 % de los niños y un 1 % al 2 % de los adultos refieren antecedentes de este tipo de sucesos. En alrededor del 80 % de los adultos sonámbulos, el sonambulismo es la continuación de una conducta de la infancia, aunque muchos de éstos no buscarán atención médica hasta los 20-30 años.

Fisiopatoiogía

La expresión de todas las parasomnias del sueño profundo parece depender de una predisposición genética combinada con un hecho desencadenante, que puede ser endógeno (p. ej., un episodio obstructivo respiratorio, dolor, movimientos de las piernas durante el sueño) o exógeno (p. ej., despertar forzado o alteración ambiental). En las personas predispuestas, la falta de sueño, los fármacos, los trastornos del sueño, el estrés y la desincronización circadiana pueden agravar o poner de manifiesto una parasomnia subyacente. Por alguna razón que no se conoce, estos despertares parciales son más frecuentes en los niños.

En una persona predispuesta, las parasomnias pueden estar desencadenadas por:

1. Fármacos (antidepresivos sedantes, hipnóticos como el zolpidem).
2. Estrés.
3. Falta de sueño.
4. Horarios de sueño irregulares.
5. La mayoría de los casos son idiopáticos.

Pronóstico

Como se ha mencionado antes, en el niño los episodios suelen volverse menos frecuentes o a menudo desaparecen en la edad adulta. En el adulto, normalmente la evolución presenta altibajos.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la anamnesis. Resulta útil una descripción clara de los episodios, el desarrollo cronológico y cualquier conducta asociada, aunque a veces es difícil de obtener. La polisomnografía está indicada si el clínico cree que los hechos pueden estar desencadenados por despertares debidos a otros trastorno del sueño (apnea del sueño o MPPS). Es fundamental, y a veces difícil, distinguir este trastorno de las crisis epilépticas focales (especialmente del lóbulo frontal), con lo cual la evaluación con un EEG (de 16 canales) resulta útil.

Tratamiento

La decisión de tratar las parasomnias del sueño profundo se basa en la frecuencia de los episodios, el riesgo de lesiones o autoinducidas o provocadas a los demás, y el sufrimiento que la conducta produce al paciente o a los miembros de la familia. Afortunadamente, en la mayoría de los pacientes las parasomnias son infrecuentes, pero su aparición es imprevisible.

En la mayoría de los niños, las parasomnias no requieren tratamiento farmacológico a menos que exista riesgo de lesiones. La regularización del ciclo de sueño-vigilia y evitar la falta de sueño reducirán la frecuencia de los episodios. Para los niños y los adultos sonámbulos, es imprescindible mejorar la seguridad del entorno, como cerrar puertas y ventanas y mantener los pasillos y las escaleras bien iluminados.

Cuando el tratamiento del sonambulismo o de los terrores nocturnos está justificado en un adulto, se utiliza una estrategia en tres pasos:

1. Modificación de los factores predisponentes y desencadenantes.
2. Mejora de la seguridad del entorno.
3. Farmacoterapia.

El clonazepam (0,5-1 mg al acostarse) se ha utilizado satisfactoriamente para el sonambulismo y los terrores nocturnos durante períodos prolongados sin que aparezca tolerancia en la mayoría de los pacientes. Si la parasomnia aparece durante la primera mitad del período de sueño, se recomiendan ARBz de acción corta como el triazolam (0,125-0,25 mg al acostarse) para reducir al mínimo los efectos residuales durante el día.

Trastorno de la conducta durante el sueño REM

Introducción

El trastorno de la conducta durante el sueño REM (TCSR) se caracteriza por la aparición patológica de las manifestaciones del sueño paradójico. En el TCSR no existe la atonía

habitual del sueño paradójico, lo que permite al paciente representar sueños que, cuando son agitados o violentos, pueden traducirse en daños a la cama o al compañero de cama.

Anamnesis

El paciente presenta distintas conductas de representación de sueños, como patadas, golpes y gritos, entre otros. No responde al entorno hasta que se despierta, momento en el que alcanza un estado rápido y pleno de consciencia y refiere un sueño que normalmente se corresponde con la conducta manifestada. Los episodios de TCSR completo son intermitentes, pero entre este tipo de episodios pueden aparecer somniloquia, gritos, sueños vívidos o actividad motora fragmentaria. Esta agitación o estas lesiones son lo que lleva al paciente a hacer una consulta, a menudo a instancias de su compañero de cama.

Fisiopatoiogía

Mucho antes del descubrimiento del TCSR se desarrolló un modelo animal de TCSR, en el que las lesiones alrededor del *locus caeruleus* provocaban «sueño paradójico sin atonía» y que hace que estas regiones del tronco encefálico participen en el control de la actividad motora durante el sueño paradójico. En los pacientes con TCSR se han puesto de manifiesto alteraciones en el transportador de dopamina en el sistema nigroestriado. De forma similar, se ha observado una reducción de las neuronas alrededor del *locus caeruleus*. No obstante, los datos que revelan un enlentecimiento del EEG durante la vigilia, además de disfunción neuropsicológica sutil en los pacientes con TCSR idiopático, indican una disfunción más generalizada del SNC.

Los fármacos (muy frecuentemente los ISRS) pueden desencadenar el TCSR.

Pronóstico

El TCSR es un trastorno crónico que suele observarse en varones mayores de 50 años y en personas con ciertos trastornos neurológicos. En concreto, el TCSR a menudo está presente en personas con α-sinucleinopatías (enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy y atrofia multisistémica). El TCSR también puede ser un síntoma precursor de enfermedad neurológica: en un estudio, dos terceras partes de los pacientes con TCSR sometidos a seguimiento durante 10 años desarrollaron enfermedad de Parkinson. El tratamiento con antidepresivos serotoninérgicos también puede desencadenar TCSR.

Diagnóstico

El diagnóstico del TCSR se realiza mediante polisomnografía, que revela una elevación del tono muscular o un exceso de actividad muscular fásica en la electromiografía

submentoniana o tibial anterior durante el sueño paradójico. A veces, en el estudio del sueño se ponen de manifiesto movimientos corporales durante el sueño paradójico. También puede observarse un exceso de movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño paradójico o profundo. Por lo demás, la polisomnografía generalmente es normal.

Tratamiento

El tratamiento de elección del TCSR consiste en ARBz. Las opciones comprenden:

1. Clonazepam (0,5-1 mg). Debido a la larga semivida del clonazepam, pueden observarse hipersomnia diurna y deterioro cognitivo.
2. Las benzodiazepinas de acción corta (p. ej., lorazepam, 1-2 mg) producen una menor sedación.
3. Melatonina (3-15 mg al acostarse).
4. Pramipexol (0,5-1 mg al acostarse).

Hay que intentar retirar los fármacos que pueden causar este trastorno, como los antidepresivos, según sea clínicamente posible.

La seguridad del entorno donde duerme el paciente es fundamental tanto para él como para el compañero de cama.

Bibliografía

Aldrich MS. The clinical spectrum of narcolepsy and idiopathic hypersomnia. *Neurology.* 1996; 46:393–401.

American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders,* 2nd ed.: Diagnostic and Coding Manual. Westchester, IL: AASM; 2005.

Chokroverty S, Jankovic J. Restless legs syndrome: a disease in search of identity. *Neurology.* 1999; 52:907–910.

Dinges DF, Pack F, Williams K, et al. Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4–5 hours per night. *Sleep.* 1997;20:267–277.

Fleetham JA, Ferguson KA, Lowe AA, et al. Oral appliance therapy for the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep.* 1996;19[Suppl 10]:S288–S290.

Javaheri S. Treatment of central sleep apnea in heart failure. *Sleep.* 2000;3:S224–S227.

Jenkinson C, Davies RJ, Mullins R, et al. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised prospective parallel trial. *Lancet.* 1999;353:2100–2105.

Kanbayashi T, Inoue Y, Chiba S, et al. CSF hypocretin-1 (orexin-A) concentrations in narcolepsy with and without cataplexy and idiopathic hypersomnia. *Sleep Res.* 2002;11(1):91–93.

Lyall RA, Donaldson N, Fleming T, et al. A prospective study of quality of life in ALS patients treated with noninvasive ventilation. *Neurology.* 2001;57:153–156.

Mahowald MW, Schenck CH. Diagnosis and management of parasomnias. *Clin Cornerstone.* 2000;2(5):48–57.

Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, et al. Restless legs syndrome improved by pramipexole. *Neurology.* 1999;52:938–943.

Morgenthaler T, Lee-Chiong, T, Alessi, C, et al.; Standards of Practice Committee of the AASM. Parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy of Sleep Medicine Report. *Sleep.* 2007;30(11):1445–1458.

Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T, et al.; Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep.* 2007;30(12):1705–1711.

Nishino S, Ripley B, Overeem S, et al. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet.* 2000;355:39–40.

Pavlova MK, Duffy JF, Shea SA. Polysomnographic respiratory abnormalities in asymptomatic individuals. *Sleep.* 2008;31(2):241–248.

Randerath WJ, Galetke W, Stieglitz S, et al. Adaptive servo-ventilation in patients with coexisting obstructive sleep apnoea/hypopnoea and Cheyne–Stokes respiration. *Sleep Med.* 2008;9(8):823–830. Epub 2008, July 21.

Sin D, Logan A, Fitzgerald F, et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne–Stokes respiration. *Circulation.* 2000;102:61–66.

Smith MT, Perlis ML, Park A, et al. Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. *Am J Psychiatry.* 2002;159:5–11.

Walsleben JA, Kapur VK, Newman AB, et al. Sleep and reported daytime sleepiness in normal subjects: the Sleep Heart Health Study. *Sleep.* 2004;27(2):293–298.

Zucconi M, Oldani A, Ferini-Strambi L, et al. Nocturnal paroxysmal arousals with motor behavior during sleep: frontal lobe epilepsy or parasomnia? *J Clin Neurophysiol.* 1997;14:513–522.

6 NEUROONCOLOGÍA

Patrick Y. Wen y Santosh Kesari

TUMORES CEREBRALES PRIMARIOS

Introducción

Los tumores cerebrales primarios (TCP) son un grupo heterogéneo de neoplasias con resultados y estrategias de tratamiento variados.

Epidemiología

1. En Estados Unidos se diagnostican alrededor de 52 000 TCP al año; de ellos, 21 000 son malignos y provocan 13 000 muertes cada año.
2. El incremento de la incidencia de los TCP durante las dos últimas décadas se ha mantenido constante, en parte debido a la mayor sensibilidad de las técnicas de imagen.
3. La incidencia de los TCP es de 11 a 19 casos por cada 100 000 personas/año. Se observa una incidencia máxima inicial entre los 0 y los 4 años de edad (3,1 casos por cada 100 000 personas), una incidencia mínima entre los 15 y los 24 años (1,8 casos por cada 100 000 personas) y posteriormente un aumento gradual, que se estabiliza entre los 65 y 79 años (18 casos por cada 100 000 personas).
4. Los tumores del SNC representan el 1,5 % de los nuevos casos de cáncer y el 2,4 % de las muertes por cáncer al año.
5. Los TCP son el tipo más frecuente de tumores sólidos en los niños, la segunda causa de muerte en los menores de 15 años y la tercera causa de muerte en los menores de 30 años.
6. En el adulto, los tipos de tumores más frecuentes (por orden decreciente de frecuencia) son el meningioma, el glioblastoma, el adenoma hipofisario, el astrocitoma, el schwannoma vestibular, el oligodendroglioma, el linfoma, el ependimoma y el meduloblastoma.
7. En niños, los tipos de tumores más frecuentes por orden decreciente de frecuencia son el astrocitoma, el meduloblastoma, el ependimoma, el craneofaringioma, el glioblastoma y los tumores de células germinales.

Factores genéticos

Entre el 1 % y el 5 % de los pacientes con tumores cerebrales presentan un síndrome genético subyacente que incrementa el riesgo de padecer un tumor cerebral (tabla 6-1).

Factores ambientales

Sólo existen dos factores de riesgo claros para el desarrollo de TCP:

1. La irradiación craneal está asociada a un mayor riesgo de meningiomas (10 veces mayor) y de gliomas (3-7 veces mayor), con un período de latencia de 10 a 20 años tras la exposición.
2. La inmunodepresión se asocia a un mayor riesgo de padecer linfoma del SNC.
3. Los estudios epidemiológicos recientes sugieren que el uso de teléfonos móviles analógicos durante más de 10 años puede incrementar el riesgo de schwannoma vestibular y glioma ipsolateral.

Fisiopatología

1. La mayoría de los TCP tiene su origen en células de la neuroglia.
2. La célula de origen de los astrocitomas no se conoce con exactitud, pero existen cada vez más indicios de que los gliomas tienen su origen en células progenitoras o células madre neurales.
3. La angiogenia es un factor importante en el crecimiento y la supervivencia de los tumores.

TABLA 6-1 Síndromes genéticos asociados a tumores cerebrales

Neurofibromatosis de tipo 1: autosómica dominante (pérdida del gen que codifica la neurofibromina en el cromosoma 17)	
Asociada a	Schwannomas
	Astrocitomas (incluidos gliomas del nervio óptico)
	Meningiomas
	Neurofibromas
	Neurofibrosarcomas
Neurofibromatosis de tipo 2: autosómica dominante (mutación del gen *NF2* en el cromosoma 22)	
Asociada a	Schwannomas vestibulares bilaterales
	Astrocitomas
	Meningiomas múltiples
	Ependimomas
Síndrome de von Hippel-Lindau: autosómico dominante (mutación del gen *VHL* en el cromosoma 3)	
Asociado a	Hemangioblastomas
	Quistes pancreáticos, angiomas retinianos, carcinoma renal, feocromocitoma
Síndrome de Li-Fraumeni: autosómico recesivo (mutación en la estirpe germinativa de *p53*)	
Asociado a	Gliomas
	Sarcomas, cáncer de mama y leucemias
Síndrome de Turcot: autosómico dominante (mutación del gen de la poliposis *coli* adenomatosa en el cromosoma 5 o mutaciones en la estirpe germinativa en una de varias enzimas implicadas en la reparación de los errores de emparejamiento de los nucleótidos en el ADN)	
Asociado a	Gliomas
	Meduloblastomas
	Poliposis *coli*
Síndrome del nevo basocelular (síndrome de Gorlin, síndrome del cáncer basocelular nevoide): mutaciones en la estirpe germinativa del gen *patched (PTCH)*	
Asociado a	Meduloblastoma
Meningiomas familiares	
Gliomas familiares	

Genética molecular

1. Los síndromes familiares representan menos del 5 % de los tumores del SNC. En la tabla 6-1 se enumeran los síndromes genéticos asociados a tumores cerebrales.

2. Los tumores cerebrales son el resultado de procesos de múltiples pasos como resultado de la adquisición secuenciada de alteraciones genéticas. Éstas comprenden la pérdida de antioncongenes (p. ej., *p53* y *PTEN)* y la amplificación e hiperexpresión de protooncogenes, como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor)* y los factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGF, *platelet-derived growth factors)* y sus receptores (PDGFR, *platelet-derived growth factors receptors)*. La acumulación de estas alteraciones genéticas se traduce en un crecimiento celular descontrolado y en la formación de tumores.

3. Glioma: la genética molecular de los glioblastomas que se desarrollan a partir de astrocitomas de escasa malignidad (glioblastoma secundarios) es distinta de la de los glioblastomas *de novo* (glioblastomas primarios). Este hecho puede tener repercusiones en la selección de los tratamientos moleculares para estos tumores.

a. Alteraciones genéticas en los glioblastomas secundarios.

1) Astrocitoma de baja malignidad.

a) Mutaciones de *p53* (más del 65 %).

b) Hiperexpresión de PDGF-A, PDGFR-α (60 %).

c) Mutaciones de la isocitrato deshidrogenasa 1 y 2 (70 %).

2) Astrocitoma anaplásico (AA).

a) Pérdida de heterocigosidad en 19q (50 %).

b) Alteración del gen del retinoblastoma *(Rb)* (25 %).

3) Glioblastomas secundarios.

a) Pérdida de heterocigosidad en 10q (eliminación de *DMBT1)*.

b) Mutaciones de *PTEN* (5 %).

c) Amplificación de PDGFR-α (menos del 10 %).

d) Pérdida de expresión del gen *DCC (deleted colon cancer)* (50 %).

b. Alteraciones genéticas en los glioblastomas primarios.

1) Amplificación o hiperexpresión del EGFR (40-60 %).

2) Mutación de *PTEN* (30-40 %).

3) Amplificación o hiperexpresión de *MDM2* (50 %).

4) Eliminación de *p16* (30-40 %).

5) Pérdida de heterocigosidad en 10p y 10q.

6) Alteración de *Rb*.

4. Oligodendroglioma: pérdida de los cromosomas 1p y 19q, hiperexpresión de EGFR y PDGF/PDGFR.

5. Meduloblastoma: amplificación del gen *myc,* pérdida de heterocigosidad en 17p, 10q, 9 (vía de señalización de *sonic hedgehog/patched).*

Pronóstico

1. El pronóstico de los tumores cerebrales está determinado por el tipo, el grado y la localización del tumor, así como por la edad y el estado funcional del paciente (índice de Karnofsky [IK]).
2. A raíz de esta notable heterogeneidad, los datos pronósticos y las opciones de tratamiento deben revisarse minuciosamente en cada paciente.
3. La viabilidad de la resección es un determinante fundamental del pronóstico y depende de la localización y la invasividad de la neoplasia.
4. El grado histológico del tumor es importante y está claro que determina la supervivencia, pero debemos ser cuidadosos porque los errores en la obtención de la muestra pueden subestimar el grado. Además, las neoplasias bien diferenciadas (de bajo grado) pueden transformarse en neoplasias de gran malignidad (de alto grado).
5. Los avances en cirugía, radioterapia (RT) y quimioterapia han llevado a la mejora del pronóstico de algunos gliomas de escasa malignidad, oligodendrogliomas anaplásicos (OA) y glioblastomas.

Diagnóstico

Localización

1. La frecuencia de los tumores en determinada localización depende de la edad del paciente y el tipo de tumor.
2. En los adultos, el 70 % de los tumores aparece en los hemisferios cerebrales y en los niños, el 70 % de los tumores se localiza en la fosa posterior.

Presentación clínica

1. Los síntomas se deben a los distintos efectos que provocan los tumores cerebrales, entre ellos compresión de las estructuras adyacentes, el aumento de la presión intracraneal (PIC) y las crisis epilépticas.
2. Los síntomas pueden ser agudos o subagudos, pero generalmente son progresivos y dependen del tamaño, la localización y el índice de crecimiento del tumor y el edema peritumoral.
3. Los síntomas agudos pueden ser el resultado de crisis epilépticas, hemorragia tumoral o crecimiento o edema rápido en zonas elocuentes del cerebro.
4. En el 5 % de los pacientes con crisis epilépticas de nueva aparición se detecta un

tumor cerebral.

5. En el 15 % al 95 % de los pacientes con tumores supratentoriales hay crisis focales y generalizadas, que son más frecuentes en los tumores bien diferenciados y en los meningiomas.

6. Las crisis comiciales iniciales pueden ser generalizadas o focales.

7. Los síntomas de la PIC elevada comprenden alteración del estado mental, cefalea, náuseas, vómitos, somnolencia y papiledema.

8. La cefalea es el síntoma inicial en el 35 % de los pacientes y aparece en hasta el 70 % de los casos durante la evolución de la enfermedad. A menudo no puede diferenciarse de la cefalea tensional o la migraña. Hay que tener presente que la gran mayoría de las cefaleas que se observan en poblaciones no seleccionadas son primarias. Dado que la cefalea es un fenómeno prácticamente universal, a menudo su relación con el tumor es escasa. Normalmente las cefaleas son bilaterales, difusas y suelen empeorar con la maniobra de Valsalva y el decúbito.

9. Los signos focales comprenden hemiparesia, pérdida sensitiva, ataxia, afasia, amnesia, moria y trastornos visuales.

Pruebas diagnósticas

1. La resonancia magnética (RM) con gadolinio es la prueba de elección para el diagnóstico de los tumores cerebrales.

2. En ocasiones, la tomografía computarizada (TC) con contraste es la única opción para los pacientes que llevan marcapasos o implantes metálicos.

3. Se han observado células tumorales en el edema peritumoral, que corresponden a las alteraciones de la RM ponderada en T_2.

4. Otras modalidades, como la espectroscopia por resonancia magnética (ERM), las imágenes de perfusión y difusión, la tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography)* y la tomografía por emisión de fotón único (SPECT, *single photon emission tomography)* son útiles para diferenciar un tumor de la inflamación o la necrosis por radiación.

5. La RM funcional puede utilizarse para definir zonas funcionales con el fin de determinar el riesgo de la cirugía.

6. La presencia de múltiples lesiones en una prueba con contraste indica un proceso metastásico, pero las metástasis pueden presentarse como una lesión única en hasta el 30 % de los pacientes.

7. La punción lumbar para realizar análisis sistemáticos del líquido cefalorraquídeo (LCR), la citología y la citometría de flujo son útiles para descartar la invasión tumoral de las leptomeninges, especialmente en el caso del linfoma, el meduloblastoma, los tumores del parénquima pineal y los tumores de células germinales. Generalmente, la punción lumbar está contraindicada en caso de PIC

elevada o si hay lesiones tumorales extensas.

8. En los casos de presunta enfermedad metastásica, hay que llevar a cabo un estudio diagnóstico completo en busca de un tumor primario, que comprende una exploración oftalmológica, testicular, mamaria (mamografía en la mujer) y prostática (varón), y un análisis de orina, un hemograma completo, un frotis de sangre periférica, una prueba de la hemoglobina en heces, una TC de cuerpo entero, una gammagrafía y, cada vez más, una PET.

9. La biopsia estereotáctica o, preferentemente, la craneotomía con resección del tumor, permite realizar el diagnóstico histológico y debe llevarse a cabo en la mayoría de los pacientes.

Anatomía patológica

1. La clasificación, el pronóstico y el tratamiento de los tumores cerebrales dependen en última instancia de las características histopatológicas de la muestra quirúrgica y del contexto clínico.

2. La clasificación del tumor se basa en la supuesta célula de origen: de los tumores primarios del SNC, el 50 % tiene su origen en las células de la neuroglia (astrocitos, oligodendrocitos y ependimocitos); el 30 % en las meninges, y el 20 % en las neuronas, las células de Schwann, los linfocitos y las células hipofisarias.

3. Los tumores neurogliales se clasifican en función de su celularidad, atipia nuclear, miosis, proliferación microvascular y necrosis según el sistema de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

4. Pueden cometerse errores cuando se obtiene un fragmento de biopsia pequeña en un tumor heterogéneo y éste no refleja la biología de todo el tumor.

5. Clasificación de los astrocitomas de la OMS.

- **a.** El astrocitoma de grado I (astrocitoma pilocítico) crece muy lentamente.
- **b.** El astrocitoma de grado II (astrocitoma de escasa malignidad) presenta un aspecto relativamente homogéneo, hipercelularidad, atipia nuclear y márgenes tumorales mal definidos. El xantoastrocitoma pleomórfico es una variante más benigna.
- **c.** El astrocitoma de grado III (AA) presenta una alta celularidad, mitosis y pleomorfismo.
- **d.** El astrocitoma de grado IV (glioblastoma) no sólo presenta características del tumor de grado III, sino también necrosis y proliferación endotelial.

6. A medida que el genotipado de los tumores se generalice y se demuestre su utilidad pronóstica, la clasificación de los tumores se modificará.

Diagnóstico diferencial

1. Durante la evaluación inicial de un tumor cerebral hay que tener presente un amplio diagnóstico diferencial, ya que numerosas afecciones tratables pueden presentar las características de los tumores cerebrales.

2. El diagnóstico diferencial comprende otros TCP, metástasis, linfoma, abscesos, infecciones víricas, encefalomielitis, desmielinización, accidente cerebrovascular, alteraciones vasculares, vasculitis y enfermedad granulomatosa e inflamatoria.

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con tumores cerebrales exige la estrecha colaboración de un equipo multidisciplinario de médicos, entre ellos neurólogos, neurocirujanos, radioterapeutas, oncólogos, neurorradiólogos, neuropatólogos y psiquiatras.

Tratamiento complementario

1. Corticoesteroides

- **a.** Se utilizan para reducir el edema vasógeno sintomático que rodea los tumores, lo que reduce la PIC y el efecto de masa. Clínicamente, la mejoría se inicia al cabo de 12-48 h, con una mejoría máxima en el quinto día.
- **b.** La respuesta es independiente del tipo de corticoesteroide utilizado (dexametasona, metilprednisolona, prednisona, hidrocortisona) en dosis equivalentes.
- **c.** La dexametasona se utiliza mucho debido a sus escasos efectos secundarios minera-locorticoideos (retención de sodio).
- **d.** La dexametasona suele administrarse inicialmente en una inyección intravenosa (i.v.) rápida de 10 mg (en España se administra en dosis de 8-12 mg) y luego 16 mg/ día vía oral (v.o.) o i.v. en cuatro dosis fraccionadas, si bien dosis inferiores son suficientes en la mayoría de los pacientes.
  - **1)** La absorción oral es excelente.
  - **2)** La semivida es suficientemente larga como para poderse administrar 2 veces/día.
- **e.** Pueden administrarse dosis mayores (hasta 40 mg) a pacientes en estado muy grave hasta que se administre el tratamiento definitivo (cirugía, radioterapia).
- **f.** Los efectos secundarios comprenden intolerancia a la glucosa, candidiasis oral, infecciones oportunistas, entre ellas neumonía por *Pneumocystis jerovecii* (NPJ), irritación gástrica, inhibición suprarrenal, miopatía corticoesteroidea, osteoporosis y alteraciones psiquiátricas.
- **g.** Los pacientes pueden necesitar control de la glucemia e inhibidores de la bomba de protones para reducir la irritación gástrica.
- **h.** Los pacientes que con toda probabilidad deban tomar corticoesteroides durante períodos prolongados tienen que recibir la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC) (p. ej., 160 mg de trimetoprima, además de 800

mg/día de sulfametoxazol o 3 días por semana) y de la osteoporosis (aporte complementario de calcio y vitamina D y bisfosfonatos).

i. La dosis de corticoesteroides debe reducirse progresivamente hasta la mínima posible para evitar complicaciones.

j. Los pacientes tratados con corticoesteroides durante períodos prolongados pueden necesitar ajustes de la dosis para controlar el edema en el perioperatorio y durante la radioterapia (RT) y la quimioterapia.

2. Anticonvulsivos.

a. Los antiepilépticos profilácticos sólo son recomendables para los pacientes con antecedentes de crisis. No existen indicios de que los pacientes con tumores cerebrales que nunca han sufrido una crisis se beneficien de la profilaxis anticonvulsiva.

b. Hay que administrar antiepilépticos profilácticos a los pacientes que se someten a una craneotomía, pero la dosis puede reducirse progresivamente 1-2 semanas después de la intervención.

c. Los antiepilépticos inductores de enzimas del sistema del citocromo P450, como la fenitoína y la carbamazepina, aumentan el metabolismo de numerosos antineoplásicos y reducen su eficacia.

d. Más del 20 % de los pacientes con tumores cerebrales que reciben fenitoína o carbamazepina desarrollan exantemas por fármacos.

e. Los nuevos antiepilépticos (como el levetiracetam) que no inducen enzimas del sistema del citocromo P450 provocan menos interacciones farmacológicas y se toleran mejor.

Prevención de la tromboembolia venosa

Los pacientes con tumores cerebrales tienen un mayor riesgo de padecer tromboembolia venosa (riesgo de por vida del 30 % en pacientes con glioblastoma). Hay que tener un cuidado especial para evitar la tromboembolia venosa en el perioperatorio. Cuando un paciente desarrolla tromboembolia venosa, por lo general la anticoagulación es segura tras el perioperatorio y es más eficaz que los filtros de la vena cava inferior. La heparina de bajo peso molecular puede ser más segura y ligeramente más eficaz que la warfarina.

Otros tratamientos

Muchos pacientes con tumores cerebrales pueden responder bien a la fisioterapia y la ergoterapia, la interconsulta psiquiátrica, las enfermeras visitadoras, los servicios sociales, los grupos de apoyo al paciente y las organizaciones de tumores cerebrales.

Tratamiento definitivo

Cirugía

1. Las decisiones acerca de la agresividad de la cirugía para un TCP son complejas y dependen de la edad y el estado general del paciente, de la viabilidad de la reducción del efecto de masa con cirugía agresiva, de la resecabilidad del tumor (incluido el número y la localización de las lesiones) y, en los pacientes con recidiva, del tiempo transcurrido desde la última intervención quirúrgica.
2. En la mayoría de los pacientes se realiza una biopsia o una resección quirúrgica para obtener la confirmación histológica del tipo y el grado del tumor, que además proporciona información sobre el pronóstico y el tratamiento.
3. La biopsia se lleva a cabo mediante dispositivos estereotácticos o RM intraoperatoria. Las biopsias se realizan para los tumores profundos o situados en zonas elocuentes donde la resección quirúrgica está contraindicada.
4. Debido a la heterogeneidad del tumor, un fragmento de biopsia pequeño puede no ser diagnóstico o no ser representativo de la totalidad del tumor.
5. Es importante realizar la biopsia en el lugar apropiado para obtener un fragmento de la zona de más alto grado.
6. La resección tumoral extensa es la intervención quirúrgica de elección para la mayoría de tumores, y mejora la función neurológica y la supervivencia. Es útil para numerosos tumores extraxiales, pero muy pocos intraxiales pueden resecarse completamente.
7. Cuando la resección total no es posible, la resección parcial puede ser paliativa gracias a una mejora de la función neurológica y de la supervivencia.
8. La repetición de las resecciones parciales puede ser beneficiosa, especialmente en los tumores benignos.
9. Los pacientes que desarrollan hidrocefalia (por lo general debido a tumores que obstruyen el tercer o el cuarto ventrículo) necesitan una derivación ventriculoperitoneal o una ventriculostomía para reducir la PIC.
10. Algunos tumores, como los gliomas del tronco encefálico, presentan unas manifestaciones características en las pruebas de imagen. Normalmente, en estos casos no se realiza una biopsia debido al alto riesgo de déficits neurológicos. Estos pacientes reciben tratamiento sin diagnóstico histológico.
11. La RM intraoperatoria puede ayudar a delinear el tejido normal y alterado, permitiendo de este modo una resección más completa.
12. Hay que realizar una RM postoperatoria con y sin contraste a las 24-48 h tras la intervención quirúrgica para verificar la extensión de la enfermedad residual después de la cirugía.

Complicaciones de la cirugía

1. Los riesgos habituales de la anestesia y la neurocirugía comprenden hemorragia, accidente cerebrovascular, aumento del edema, lesión directa a un cerebro sano, infección y tromboembolia venosa.
2. La hemorragia cerebral postoperatoria puede exigir la evacuación si hay déficits focales.
3. Normalmente, antes de la operación se observa edema cerebral, que puede agravarse durante la intervención quirúrgica por retracción mecánica, compresión venosa, manipulación cerebral e hiperhidratación. Por lo general se administran corticoesteroides durante varios días antes de la craneotomía.
4. El riesgo de infección craneal aumenta con la duración de la operación y la inserción de materiales extraños (tubos de derivación, clips, polímeros terapéuticos) y la mayoría de las infecciones se deben a patógenos cutáneos y aéreos. La mayoría de los pacientes reciben profilaxis antibiótica en el perioperatorio.
5. Puede producirse una hidrocefalia comunicante transitoria en el postoperatorio.
6. Tras la intervención quirúrgica pueden producirse alteraciones neuroendocrinas, como el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH, *syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone),* y hay que controlar estrechamente el equilibrio hidroelectrolítico para evitar la hiponatremia y el edema cerebral.
7. La cirugía del eje hipotálamo-hipofisario puede traducirse en distintos grados de insuficiencia adenohipofisaria global y diabetes insípida.

Radioterapia

1. La RT para los pacientes con TCP suele comportar un campo limitado que abarca el volumen del tumor (definido habitualmente como la región que revela alteraciones en una RM ponderada en T_2 junto con un margen de 1-2 cm).
2. La dosis habitual es de 6 000 cGy para los TCP anaplásicos; 5 400 cGy para los TCP bien diferenciados, y 3 600 cGy para los tumores de la médula espinal en fracciones de 180-200 cGy durante aproximadamente 6 semanas. Para las metástasis cerebrales, la dosis es de 3 000 cGy administrados en 10 fracciones.
3. Se utilizan varias estrategias de tratamiento, entre ellas la RT externa conformada (la más frecuente), la braquirradioterapia estereotáctica, la radiocirugía estereotáctica (RCE) y la RT estereotáctica (RTE).
4. Las técnicas disponibles para administrar RT conformada cada vez están más perfeccionadas, y entre ellas se encuentra la RT de intensidad modulada (RTIM), que permite administrar dosis de radiación diferentes en distintas partes del campo de radiación.
5. La braquirradioterapia, que comporta la implantación de isótopos radioactivos, se utiliza rara vez en la actualidad y ha sido sustituida por la RCE, que es incruenta.
6. La RCE permite tratar pequeñas zonas intracraneales utilizando una única fracción

grande de radiación ionizante en haces estrechos guiados mediante estereotaxia. Puede administrarse una elevada dosis de radiación al tumor y dejar relativamente intacto el cerebro circundante. La RCE puede administrarse mediante rayos X procedentes de un acelerador lineal estereotáctico, radiación g procedente de fuentes de cobalto en bisturí gamma y protones procedentes de un ciclotrón (terapia con haz de protones). La necrosis por radiación es relativamente frecuente. El riesgo aumenta con la dosis y con el volumen tratado; del 5 % al 10 % de los pacientes necesitan una resección quirúrgica de la zona necrótica para obtener alivio sintomático.

7. La RTE es la radiación estereotáctica administrada en múltiples fracciones para reducir el riesgo de lesión por radiación a las estructuras adyacentes. Suele utilizarse para tumores grandes.

Quimioterapia

1. La barrera hematoencefálica proporciona al SNC un entorno privilegiado y está formada por el endotelio cerebrovascular-capilar. Sólo los fármacos transportados activamente o liposolubles que son fisiológicamente pequeños pueden atravesar la barrera hematoencefálica.

2. La quimioterapia es útil para el linfoma primario del SNC, los OA, los oligodendrogliomas, los AA y el meduloblastoma. La eficacia de la temozolomida en el glioblastoma es moderada.

TUMORES NEUROEPITELIALES

Astrocitoma pilocítico

Introducción

1. Astrocitoma focal no infiltrante más habitual en la infancia.
2. Principalmente en niños y adolescentes, pero el 25 % en mayores de 18 años.
3. También se observa en personas con neurofibromatosis de tipo 1 (NF1).

Fisiopatología

Principalmente esporádico, pero se han constatado eliminaciones de 17q (NF1) asociadas al 15 % de los gliomas ópticos en los pacientes con NF1.

Pronóstico

1. Evolución lenta, a menudo resecable mediante cirugía y que con escasa frecuencia se transforma en tumor maligno.
2. Supervivencia a 10 años superior al 90 % para las lesiones supratentoriales tras resección total.
3. Supervivencia sin enfermedad a 25 años del 95 % para el astrocitoma cerebeloso tras resección total.
4. Supervivencia a 10 años del 74 % al 84 % tras resección parcial.
5. En los niños, el 75 % estable a los 4 años de seguimiento tras cirugía y quimioterapia (vincristina y actinomicina D) cuando son demasiado jóvenes para recibir radiación.

Diagnóstico

Localización

1. En los niños aparece en el cerebelo, la vía óptica y el hipotálamo.
2. En los adultos jóvenes aparece en el cerebro, el tronco encefálico, el nervio óptico, el tálamo y el hipotálamo.

Presentación clínica. El cuadro clínico depende de la localización del tumor. Las lesiones cerebelosas provocan síntomas secundarios a la obstrucción del flujo de LCR o a la presión sobre el cerebelo, que provocan cefalea y ataxia.

Pruebas diagnósticas. La RM revela un quiste con un nódulo parietal que se realza o sólo un nódulo.

Anatomía patológica

1. Grado I de la OMS, macroscópicamente bien delimitado y aspecto gelatinoso.
2. Dos patrones microscópicos: una matriz paralela y muy compacta de astrocitos bien diferenciados con fibras de Rosenthal (cuerpos eosinófilos globulares, refringentes y homogéneos) y una matriz suelta de astrocitos, células piloides finas y largas «que parecen pelos», y cuerpos granulares anfofílicos.

Diagnóstico diferencial. Astrocitoma difuso de escasa malignidad, tumor neuroepitelial disembrioplásico, ependimoma y ganglioglioma.

Tratamiento

1. Algunos tumores situados en zonas quirúrgicamente inaccesibles (p. ej., glioma del nervio óptico) crecen muy lentamente y pueden someterse a observación durante muchos años antes de que sea necesario aplicar un tratamiento definitivo.
2. Se puede tratar mediante cirugía si la resección completa es posible.
3. La radiación conformada o la RTE es útil si la resección no es posible o para los tumores recurrentes.
4. La quimioterapia con fármacos como carboplatino y vincristina es útil en niños pequeños.

Astrocitoma difuso de escasa malignidad

Introducción

1. Los astrocitomas difusos bien diferenciados son tumores de crecimiento lento.
2. Aunque se califican como de «escasa malignidad», estos tumores crecen y gradualmente se transforman en astrocitomas de gran malignidad que, al final, provocan morbilidad y una reducción de la supervivencia.
3. El diagnóstico precoz es difícil debido a los signos no focales que aparecen con estos tumores.

Epidemiología

1. Los astrocitomas de escasa malignidad comprenden el 10 % de los TCP en el adulto y del 25 % al 30 % de los gliomas cerebrales; en Estados Unidos se diagnostican 1 500 casos nuevos cada año.
2. La incidencia es de 1,3 a 2,2 casos por cada 100 000 personas y alcanza el máximo en

la tercera y cuarta décadas de vida.

3. En el adulto, la mayoría aparece en los hemisferios cerebrales y en el niño, en la fosa posterior.

Fisiopatología

La mayoría de los tumores presenta mutaciones adquiridas de *p53* e hiperexpresión de *PDGF*.

Pronóstico

1. Sumamente variable; depende de la edad del paciente y de la cantidad de tumor residual tras la cirugía.
2. Los factores pronóstico positivos comprenden síntomas de larga evolución, estado neurológico postoperatorio excelente y bajo índice de proliferación de MIB-1 (3-5 %).
3. El glioma de escasa malignidad tiene una media de supervivencia de 5-8 años con resección total macroscópica; del 35 % a los 5 años con biopsia o resección parcial, y del 46 % a los 5 años con resección parcial y radiación.

Diagnóstico

Presentación clínica. Por lo general el síntoma inicial consiste en crisis epilépticas de nueva aparición (50-70 %). Con menos frecuencia, los síntomas iniciales son cefaleas, déficits focales o alteraciones conductuales sutiles.

Pruebas diagnósticas

1. La TC revela una masa tumoral de baja densidad o a veces una masa tumoral parcialmente calcificada que no se realza.
2. La RM suele revelar una masa de sustancia blanca que no se realza, hipointensidad en las imágenes ponderadas en T_1, hiperintensidad en las imágenes ponderadas en T_2 y una secuencia FLAIR *(fluid-attenuated inversion recovery)* con bordes poco definidos y poco o ningún edema.
3. La PET con fluorodesoxiglucosa revela hipometabolismo de la glucosa.

Anatomía patológica

1. Grado II de la OMS, tumor bien diferenciado.
2. Astrocitos hipercelulares y bien diferenciados; puede ser quístico, infiltrante.
3. Las variantes difusas comprenden los tipos fibrilar, protoplasmático y gemistocítico.
4. Los resultados de la biopsia pueden ser engañosos, ya que los gliomas a menudo

presentan un grado variable de celularidad, mitosis o necrosis de una región a otra.

Diagnóstico diferencial. Comprende tumor anaplásico, oligodendroglioma, ganglioglioma, tumor neuroepitelial disembrioplásico, infarto, desmielinización, leucoencefalopatía multifocal progresiva y vasculitis.

Tratamiento

1. Resección máxima asociada a mejora de la supervivencia. Los avances en neurocirugía (entre ellos la cartografía intraoperatoria y la RM intraoperatoria) han permitido una resección más agresiva de estos tumores con conservación de la función neurológica.
2. La dosis de radiación habitual para los astrocitomas de escasa malignidad es de 4 500-5 400 cGy, administrados a razón de 180-200 cGy/día.
3. La radiación suele administrarse en la anomalía observada en la RM ponderada en T_2 junto con un margen de 1-2 cm. Se utiliza cada vez más la RT conformada con RTE y con RTIM. La irradiación holocraneal está asociada a una mayor neurotoxicidad y ya no se utiliza.
4. La irradiación adyuvante (después de la cirugía) prolonga la supervivencia en los pacientes que se han sometido sólo a resección parcial.
5. No está claro cuál es el momento adecuado de la irradiación. La irradiación adyuvante retrasa la recidiva, pero la supervivencia global es parecida a la de los pacientes que no reciben irradiación hasta que aparecen indicios de enfermedad recurrente.
6. La quimioterapia con fármacos como temozolomida o procarbazina, lomustina y vincristina (PCV) tiene actividad en los pacientes con tumores infiltrantes difusos.

Xantoastrocitoma pleomórfico

Introducción

1. Astrocitoma focal infrecuente con típicas manifestaciones clínicas, anatomopatológicas y en las imágenes.
2. Más frecuente en la segunda y la tercera décadas de vida.

Fisiopatología

1. Se cree que tiene su origen en los astrocitos subpiales debido a su localización superficial con adherencia a las leptomeninges.
2. Se observan mutaciones de *p53* en un pequeño porcentaje de pacientes.

Pronóstico

1. Lesiones inactivas.
2. Buen pronóstico con resección, supervivencia del 76 % a 10 años.
3. Anaplasia infrecuente asociada a mal pronóstico.

Diagnóstico

Localización. Predilección por los lóbulos parietal y temporal superficiales, con afectación de las leptomeninges y excepcionalmente la duramadre.

Presentación clínica. Por lo general, el paciente tiene antecedentes prolongados de crisis epilépticas antes del diagnóstico. A veces provoca cefaleas y déficits focales.

Pruebas diagnósticas. La RM revela un nódulo meningocerebral superficial heterogéneo, a menudo asociado a un quiste, con intensidad o hipointensidad en las imágenes ponderadas en T_1 y realce.

Anatomía patológica. Grado II de la OMS; astrocitos dilatados cargados de lípidos; inflamación; pleomorfismo extremo; atipia celular, y células fusiformes y gigantes multinucleadas. Sin necrosis ni hiperplasia vascular.

Diagnóstico diferencial. Histológicamente puede confundirse con un histiocitoma fibroso de las meninges, un astrocitoma gigantocelular con infiltración histiocítica y un glioblastoma multiforme de células gigantes cargadas de lípidos. También debe diferenciarse de otros tipos de gliomas y tumor neuroectodérmico (TNE).

Tratamiento

1. Resección quirúrgica.
2. RT y quimioterapia para el tumor recurrente.

Astrocitoma gigantocelular subependimario

Introducción

1. El astrocitoma gigantocelular subependimario es un astrocitoma focal de crecimiento lento.
2. Aparece en niños y adultos jóvenes.
3. Está asociado principalmente a esclerosis tuberosa y presente en el 15 % de los pacientes con esclerosis tuberosa.

Fisiopatología

1. Asociado a trastornos neurocutáneos como la esclerosis tuberosa y el síndrome del nevo sebáceo.
2. Pérdida parcial del cromosoma 22q.

Pronóstico

1. De crecimiento lento y benigno.
2. Degeneración maligna sólo excepcionalmente.

Diagnóstico

Localización. Tiene su origen en la pared del ventrículo lateral y está adherido a la cabeza del núcleo caudado.

Presentación clínica. Puede obstruir el flujo de LCR en el agujero interventricular y provocar hidrocefalia obstructiva, que produce cefalea y alteraciones visuales.

Pruebas diagnósticas. La RM revela una masa intraventricular realzada.

Anatomía patológica

1. Grado I de la OMS, astrocitos gigantes con citoplasma eosinófilo de aspecto vítreo, sin anaplasia significativa. Puede expresar marcadores neuronales.
2. La lesión representa una transformación neoplásica de los nódulos subependimarios con aspecto de «velas parpadeantes» en la esclerosis tuberosa.

Diagnóstico diferencial. Tumores del plexo coroideo, ependimoma, subependimoma y astrocitoma.

Tratamiento

1. Cirugía citorreductora para los síntomas obstructivos.
2. La RCE y la RTE a veces resultan útiles.
3. La quimioterapia no tiene ninguna utilidad.

Astrocitomas de gran malignidad

Introducción

1. En el adulto, los astrocitomas de gran malignidad son el TCP maligno más frecuente (60-70 %) y comprenden el AA, el oligoastrocitoma anaplásico (OAA) mixto y el glioblastoma.
2. Cada año se diagnostican aproximadamente 14 000 nuevos casos de astrocitoma de gran malignidad, que representan el 2,3 % de las muertes relacionadas con el cáncer. La incidencia del glioblastoma es de 3 a 4 casos por cada 100 000 personas.
3. El AA presenta un patrón bimodal, con un pico de incidencia en la primera y la tercera décadas de vida (edad de máxima incidencia, 35 a 50 años).
4. Edad de máxima incidencia del glioblastoma, 60 años.
5. La relación hombre frente a mujer es de 3 a 2.

Fisiopatología

1. Normalmente esporádicos. Un pequeño porcentaje de astrocitomas de gran malignidad proviene de astrocitomas de escasa malignidad.
2. Difíciles de tratar porque se infiltran de manera difusa en los tejidos circundantes y con frecuencia atraviesan la línea media y afectan al cerebro contralateral.
3. Asociados a hiperexpresión de EGFR y PDGF, y a mutaciones de los genes *p16, PTEN* y *p53* (v. «Tumores cerebrales primarios, fisiopatología, genética molecular», antes).

Pronóstico

1. Uniformemente fatal pese al tratamiento agresivo. Supervivientes esporádicos a largo plazo.
2. Factores que presagian mal pronóstico: edad superior a 50 años, resección parcial, mal estado funcional (IK 70), estado mental alterado.
3. Para el glioblastoma, la media de supervivencia es de 15 meses pese al tratamiento máximo.
4. Para el AA, la media de supervivencia es de 2 a 3 años con tratamiento máximo.
5. Para el OAA, la media de supervivencia es de 3 a 5 años con tratamiento máximo.

Diagnóstico

Localización

Hemisferios cerebrales, especialmente lóbulos frontal (40 %) y temporal (30 %) y de forma excepcional en el tronco encefálico, el cerebelo y la médula espinal del adulto.

Presentación clínica

1. A menudo, los pacientes acuden con síntomas de PIC elevada (cefalea, náuseas y vómitos), crisis epilépticas o signos neurológicos focales relacionados con el tamaño y la localización del tumor y edema peritumoral asociado.
2. Los pacientes pueden tener síntomas hasta 2 años antes del diagnóstico en el AA y durante varios meses en el glioblastoma.

Pruebas diagnósticas

1. Tanto el AA como el glioblastoma pueden mostrar en la TC y la RM lesiones realzadas heterogéneas con edema vasógeno, efecto de masa y, frecuentemente, infiltración de las vías de sustancia blanca, entre ellas el cuerpo calloso (glioma en mariposa). A veces presentan hemorragia o calcificación asociada. Normalmente el glioblastoma muestra un realce en forma de anillo y necrosis central.
2. La ERM revela una elevación de los picos de colina (que refleja síntesis activa en la membrana) y una reducción de los picos de N-acetil-aspartato (indicio de pérdida neuronal).
3. En el glioma recurrente, la PET, la SPECT con talio/tecnecio o la ERM pueden ayudar a distinguir la necrosis por radiación (hipometabólica) de un tumor (hipermetabólico).
4. En última instancia, el diagnóstico histológico depende de la obtención de tejido mediante biopsia o craneotomía.

Anatomía patológica

1. AA (grado III de la OMS): mitosis, atipia nuclear, núcleos hipercromáticos.
2. Glioblastoma (grado IV de la OMS): zonas necróticas con aspecto de seudoempalizada, proliferación del endotelio vascular, pleomorfismo y mitosis. Las variantes comprenden el glioblastoma gigantocelular (células grandes atípicas), el glioblastoma de células pequeñas, el glioblastoma con rasgos oligodendrogliales y el gliosarcoma (componente de células fusiformes).

Diagnóstico diferencial. Comprende otros TCP, metástasis, linfoma y absceso.

Tratamiento

Cirugía

1. La craneotomía con resección segura máxima del tumor mejora los déficits neurológicos y la calidad de vida, y se traduce en una prolongación moderada de la supervivencia.
2. El alcance de la cirugía citorreductora debe verificarse con una RM postoperatoria

inmediata con y sin contraste.

3. Si la resección no es posible porque el tumor se encuentra en una zona elocuente, debe tomarse una biopsia para realizar el diagnóstico histológico. Hay que intentar por todos los medios obtener tejido de la zona de crecimiento activo del tumor (normalmente la zona realzada). La PET y la RM de perfusión pueden ayudar a dirigir la biopsia.

Radioterapia

1. La RT es el tratamiento de referencia. Mejora los síntomas y prolonga la supervivencia en un 50 % a un 100 %.
2. Normalmente, 6 000 cGy en 30 a 32 fracciones de 180-200 cGy administradas en el campo localizado que rodea a la zona del tumor (anomalía en las imágenes ponderadas en T_2 junto con un margen de 2 cm) además de sobreimpresión en el lecho tumoral.
3. Hay que realizar un seguimiento atento de los pacientes con RM seriadas tras concluir la RT.
4. Puesto que la RT puede provocar disfunción adicional de la barrera hematoencefálica, es posible que aumente la necesidad de corticoesteroides, y las imágenes pueden tener peor aspecto durante 1 a 2 meses después de concluir la RT, aunque no exista una verdadera progresión del tumor (seudoprogresión).
5. Pese a la RT, el 80 % de los tumores recidiva dentro de la localización primaria de la enfermedad.
6. Otros métodos de RT, como la braquirradioterapia, el hiperfraccionamiento, la radiocirugía y los radiosensibilizadores, no han mejorado la supervivencia de forma considerable.

Quimioterapia

1. La quimioterapia complementaria tiene un efecto beneficioso marginal a la hora de prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida. En términos generales, prolonga la media de supervivencia en unos 2,5 meses y aumenta ligeramente la supervivencia a largo plazo. El efecto beneficioso es mayor para los jóvenes, los pacientes con AA y OAA y aquellos con metilación del promotor del gen de la metilguanina-ADN-metiltransferasa *(MGMT)*.
2. Los fármacos alquilantes son los antineoplásicos más activos contra el AGM.
3. La temozolomida es más eficaz que la carmustina o la PCV (procarbazina, lomustina y vincristina).
4. La carmustina se administra por vía i.v. en una dosis única de 200 mg/m^2 o en dosis de 80 mg/m^2 durante 3 días cada 6-8 semanas. Normalmente se administran seis ciclos. Los efectos secundarios limitantes de la dosis comprenden mielodepresión,

toxicidad pulmonar, hepatotoxicidad y náuseas.

5. PCV (procarbazina [60 mg/m^2] v.o. los días 8-21 cada 6 semanas), lomustina (110 mg/m^2 v.o. cada 6 semanas), vincristina (1,4 mg/m^2 [máximo 2 mg] los días 8 y 29) cada 6 semanas durante seis ciclos. La toxicidad es parecida a la de la carmustina. La vincristina puede provocar neuropatía. La lomustina sola se utiliza cada vez más en lugar de la PCV.
6. La temozolomida se administra con RT (75 [mg/m^2]/día v.o. durante 6 semanas con RT), seguida de 4 semanas sin tratamiento y de 150-200 mg/m^2 v.o. los días 1-5 cada 28 días durante 6-12 meses. Los efectos secundarios comprenden náuseas, cansancio y mielodepresión. El uso prolongado de temozolomida en bajas dosis incrementa el riesgo de NPC. Los pacientes que reciben esta pauta necesitan profilaxis de la NPC.
7. El carboplatino, irinotecán, etopósido, tamoxifeno y ácido *cis*-retinoico tienen una actividad mínima.
8. Los polímeros implantables de liberación lenta impregnados de carmustina que se colocan en la pared de la cavidad quirúrgica en el momento de la cirugía citorreductora prolongan la supervivencia en el glioblastoma de nuevo diagnóstico y recurrente en unos 2 meses.
9. Hay indicios crecientes de que el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor),* posee actividad antitumoral y ayuda a reducir el edema peritumoral y el uso de corticoesteroides.

Tratamientos experimentales. El tratamiento molecular dirigido (p. ej., inhibidores del EGFR y PDFGR y distintas moléculas de transducción de la señal), los inhibidores de la angiogenia (p. ej., bevacizumab, inhibidores del receptor del VEGF [VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptor]),* el tratamiento génico con virus, las vacunas antitumorales (dendríticas y peptídicas), las inmunotoxinas, los anticuerpos monoclonales y los inhibidores de la invasión tumoral están bajo evaluación en diversos ensayos clínicos.

Gliomatosis cerebral

Introducción

1. La gliomatosis cerebral se caracteriza por una diseminación generalizada de astrocitos neoplásicos, que a menudo afecta a todo un hemisferio cerebral con o sin lesiones tumorales diferenciadas.
2. Estos tumores son infrecuentes y la máxima incidencia tiene lugar a los 40-50 años.

Fisiopatología

Las alteraciones genéticas moleculares de la gliomatosis cerebral se parecen a las de los astrocitomas difusos.

Pronóstico

El pronóstico es variable, pero a menudo es parecido al del glioblastoma.

Diagnóstico

Localización. Infiltración difusa sin masas tumorales, normalmente profunda en el tálamo y los ganglios basales.

Presentación clínica. Alteraciones cognitivas y neuroconductuales, cefaleas, crisis epilépticas y papiledema.

Pruebas diagnósticas. La RM pone de manifiesto zonas hipodensas homogéneas, pérdida de unión entre la sustancia gris y blanca, tumefacción hemisférica, aumento difuso de la señal en secuencias en T_2 y FLAIR, y realce mínimo o nulo.

Anatomía patológica

1. Macroscópicamente, aumento del grosor difuso del cerebro; microscópicamente, infiltración extensa de la sustancia gris y blanca por las células tumorales.
2. De escasa a gran malignidad (grados II a III de la OMS).
3. Excepcionalmente un oligodendroglioma.

Diagnóstico diferencial. Proceso inflamatorio, infeccioso o desmielinizante en el contexto clínico apropiado.

Tratamiento

1. Es necesaria una biopsia estereotáctica para el diagnóstico; normalmente irresecable.
2. Algunos pacientes responden temporalmente a RT.
3. Respuesta esporádica a temozolomida y nitrosoureas (lomustina y carmustina).

Glioma del tronco encefálico

Introducción

1. En el niño, los gliomas del tronco encefálico representan el 15 % de los TCP y comprenden el glioma difuso del puente (80 %), el glioma cervicomedular, el glioma

exofítico dorsal, el glioma del techo del mesencéfalo y el glioma focal.

2. En el adulto, los gliomas del tronco encefálico son poco frecuentes y representan menos del 3 % de los gliomas.

Fisiopatología

Normalmente tienen origen astrocítico. Debido a su localización, su pronóstico suele ser peor de lo que indicaría la anatomía patológica.

Pronóstico

El glioma difuso del puente tiene mal pronóstico, con una media de supervivencia de sólo 1 año pese al tratamiento agresivo. Los gliomas de tronco encefálico focales intrínsecos de escasa malignidad tienen mejor pronóstico: la supervivencia a los 5 años es del 80 %.

Diagnóstico

Presentación clínica. Los síntomas iniciales de los gliomas del tronco encefálico son parálisis de los nervios craneales, ataxia, debilidad y adormecimiento.

Anatomía patológica. Los gliomas difusos del tronco encefálico no suelen someterse a biopsia. El diagnóstico se basa en los datos característicos obtenidos en las pruebas de imagen. Las lesiones focales, especialmente si son exofíticas, a veces pueden someterse a biopsia.

Diagnóstico diferencial. Comprende ependimoma, meduloblastoma, malformación vascular, cisticercosis, encefalitis, tuberculoma, esclerosis múltiple, encefalomielitis posinfecciosa o gliosis.

Tratamiento

1. La cirugía puede estar indicada para los tumores cervicomedulares, focales, quísticos o exofíticos.
2. La biopsia (abierta o estereotáctica guidada por TC) está indicada cuando el diagnóstico de glioma del tronco encefálico es dudoso.
3. El tratamiento del glioma difuso del tronco encefálico es la RT (54-56 Gy en fracciones diarias de 1,8-2 Gy).
4. Puede ser necesaria una derivación ventriculoperitoneal para tratar la hidrocefalia obstructiva.
5. La quimioterapia con temozolomida, PCV y carboplatino tiene un beneficio reducido.

Oligodendroglioma

Introducción

1. Comprende del 20 % al 30 % de los gliomas (diagnosticados cada vez más conforme se amplían los criterios).
2. La mayoría de estos tumores aparece entre los 30 y los 50 años, más a menudo en el varón que en la mujer.
3. En el tumor primario la hemorragia es más habitual.

Fisiopatología

1. Tiene su origen en los oligodendrocitos o en las células precursoras neurogliales.
2. Los oligoastrocitomas mixtos probablemente provienen de una célula madre neuroglial común.
3. Muchos tienen deleciones en los cromosomas 1p y 19q (debido a una translocación desequilibrada) e hiperexpresión de *PDGF*.
4. Los OA también tienen deleciones en los cromosomas 9p y 10q e hiperexpresión de *CDK4*.

Pronóstico

1. Las deleciones en 1p y 19q son factores pronóstico favorables, ya que son sensibles a la quimioterapia y la RT.
2. Oligodendrogliome: la media de supervivencia es de 8 a 15 años.
3. Oligodendroglioma anaplásico: la media de supervivencia es de 3 a 6 años. La supervivencia de los pacientes del subgrupo quimiosensible y radiosensible con deleciones de 1p y 19q es más prolongada que la de los que no presentan estas eliminaciones.
4. Los oligoastrocitomas mixtos suelen tener un pronóstico intermedio entre el OA y el AA.

Diagnóstico

Localización. Son muy frecuentes en los lóbulos frontal y temporal.

Presentación clínica. Normalmente el síntoma inicial son las crisis epilépticas; a veces, cefaleas, déficits focales o alteraciones de la personalidad.

Pruebas diagnósticas. La TC y la RM revelan calcificación en un 50 % a 90 % de los

casos; bien delimitado, normalmente sin realce; situado cerca de la superficie de la corteza, con poco o ningún edema; quísticos (20 %); hemorragia (10 %). Los OA suelen mostrar realce.

Anatomía patológica

1. Oligodendroglioma, grado II de la OMS; OA, grado III de la OMS.
2. Tumores macroscópicamente blandos y de color rosa grisáceo con frecuentes calcificaciones, hemorragias, quistes y vasos delicados.
3. Microscópicamente, núcleos redondos con halo perinuclear (aspecto de «huevo frito» en parafina), vasos ramificados delicados (vasculatura en «malla metálica»), calcificación, satelitosis perineuronal (estructuras secundarias de Scherer).
4. El oligoastrocitoma mixto contiene componentes oligodendroglial y astrocítico.
5. La variante anaplásica presenta una alta celularidad, aumento del índice mitótico, pleomorfismo, proliferación microvascular y necrosis aislada.

Diagnóstico diferencial

1. Hay que diferenciar el oligodendroglioma del astrocitoma, el ganglioglioma y el TNE.
2. El OA puede confundirse con el AA y el glioblastoma.

Tratamiento

1. La resección quirúrgica completa es preferible y mejora la supervivencia.
2. La RT mejora los síntomas y la supervivencia en los pacientes sometidos a resección parcial. Los pacientes con eliminación de 1p tienen una mayor respuesta a la RT. Tendencia a retrasar la RT porque muchos pacientes tienen tumores quimiosensibles.
3. Aproximadamente el 65 % de los OA son sensibles a la quimioterapia con PCV y a la RT. Se observan respuestas completas en el 30 % de los pacientes. La mayoría de los tumores con deleción de ambos cromosomas 1p y 19q son sensibles a la quimioterapia. Los tumores con 1p intacto y sin mutaciones de *p53* es menos probable que respondan a la quimioterapia.
4. La quimioterapia adyuvante con PCV mejora la supervivencia sin progresión, pero no la supervivencia global. La temozolomida también es activa en el OA.
5. El tratamiento del OA de nuevo diagnóstico es variable. Las opciones comprenden RT con temozolomida concurrente y adyuvante, quimioterapia primero y retraso de la RT, o RT primero y retraso de la quimioterapia hasta que haya una recidiva.
6. Hay indicios crecientes de que los oligodendrogliomas de grado II también son sensibles a la PCV y la temozolomida.

Tumores ependimarios

Introducción

1. Los ependimomas son tumores con origen en los ependimocitos que revisten la superficie ventricular.
2. Los subependimomas son lesiones benignas de crecimiento lento que a menudo no precisan tratamiento.
3. El ependimoblastoma es un TNE primitivo que aparece en los primeros 5 años de vida.

Epidemiología

1. Principalmente en la infancia, en la primera década de vida. Es el tumor intraventricular más frecuente en los niños.
2. En el adulto, normalmente aparece en la médula espinal.
3. Leve predominio en los varones.
4. Comprende del 2 % al 8 % de los TCP, del 6 % al 12 % de los gliomas intracraneales en el niño (mucho menos frecuente en el adulto) y el 60 % de los gliomas de la médula espinal (es el glioma de la médula espinal más frecuente).
5. La media de edad de aparición del tumor en la fosa posterior es de 6,5 años. La incidencia del tumor de la médula espinal vuelve a aumentar entre los 30 y 40 años.

Fisiopatología

1. Inactivación del gen *NF2* en el cromosoma 22 y mutaciones en el cromosoma 11q13.
2. Amplificación del gen *mdm2* en el 35 % de los casos.
3. Incidencia del 50 % de pérdida alélica de 17p en los casos pediátricos.

Pronóstico

1. Factores de mal pronóstico: edad inferior a 2 años, resección incompleta, localización supratentorial, síntomas de menos de 1 mes de evolución e histología anaplásica.
2. La supervivencia a los 5 años tras resección completa y RT es del 70 % al 87 %, en comparación con el 30 % al 40 % tras resección parcial; la supervivencia global a 10 años es del 50 %.
3. En el niño, los tumores del cuarto ventrículo son clínicamente más agresivos.
4. La supervivencia a los 5 años del ependimoma anaplásico es del 12 %.
5. El subependimoma es poco activo y a menudo no precisa tratamiento.
6. El ependimoblastoma tiene mal pronóstico y la muerte sobreviene dentro del año siguiente a la cirugía.

Diagnóstico

Localización

1. Infratentorial en el 60 % de los casos.
2. Muy frecuentemente en el cuarto ventrículo (70 %), los ventrículos laterales (20 %) y la cola de caballo (10 %).
3. En el adulto suele aparecer en la médula espinal lumbosacra y el *filum* terminal (ependimoma mixopapilar).
4. Puede diseminarse a través del LCR y metastatizar en otras localizaciones (12 %).
5. Normalmente el ependimoblastoma aparece en el cerebro, y las metástasis craneoespinales son frecuentes.

Presentación clínica

1. Los tumores intracraneales provocan síntomas debido a la obstrucción del flujo de LCR (cefaleas, náuseas, vómitos, alteraciones visuales), ataxia, mareo, hemiparesia y síntomas del tronco encefálico.
2. Los tumores de la médula espinal se presentan como una mielopatía progresiva crónica o un síndrome de la cola de caballo (v. «Tumores de la médula espinal», más adelante).

Pruebas diagnósticas

1. La RM revela una masa tumoral intraventricular bien delimitada, heterogénea y realzada, con calcificaciones frecuentes. Puede haber hidrocefalia obstructiva y hemorragia.
2. Hay que descartar diseminación central mediante una RM de la columna vertebral.

Anatomía patológica

1. Macroscópicamente, tejido blando, de color del tabaco claro y bien delimitado.
2. Microscópicamente, densamente celular con rosetas ependimarias, blefaroplastos y seu-dorrosetas perivasculares.
3. En la cola de caballo es frecuente el tumor de tipo mixopapilar.
4. Los ependimomas anaplásicos muestran rasgos malignos, como actividad mitótica, pleomorfismo y necrosis.
5. El ependimoblastoma tiene rosetas ependimoblásticas en campos de células indiferenciadas.
6. El subependimoma es una lesión benigna situada en el interior de los ventrículos. Muestra rasgos ependimarios y astrocíticos.

Diagnóstico diferencial. Subependimoma, ependimoma anaplásico, ependimoblastoma, astrocitomas y meduloblastoma.

Tratamiento

1. La resección quirúrgica es el tratamiento de elección, pero muchos tumores recidivan pese a realizarse una resección completa.
2. Para el ependimoma y el ependimoma anaplásico, la RT local postoperatoria (4 500-6 000 cGy) mejora la supervivencia.
3. La radiación craneoespinal se reserva para los tumores con diseminación a través del LCR.
4. En menores de 3 años se utiliza quimioterapia para retrasar el inicio de la RT.
5. Los resultados de la quimioterapia suelen ser malos.

Tumores del plexo coroideo

Introducción

1. Los tumores del plexo coroideo tienen su origen en el epitelio del plexo coroideo.
2. Máxima incidencia en las dos primeras décadas de vida. Es el tumor intracraneal más frecuente en el primer año de vida.
3. Representa menos del 1 % de los tumores intracraneales.

Fisiopatología

1. Es posible que el virus 40 de los simios (SV40) intervenga en la fisiopatología.
2. Histológicamente, el papiloma del plexo coroideo (grado I de la OMS) tiene el aspecto de un plexo coroideo normal, y probablemente representa una hiperplasia hamartomatosa local.
3. El carcinoma del plexo coroideo (grados III a IV de la OMS) representa el 10 % de los tumores del plexo coroideo. Son tumores agresivos con celularidad densa, mitosis, pleomorfismo nuclear, necrosis focal, pérdida de la arquitectura papilar e invasión del tejido neural. Con frecuencia metastatizan a través de las vías del LCR. Suele aparecer en niños menores de 8 años.

Pronóstico

1. Bueno con el papiloma del plexo coroideo. Con resección completa, supervivencia a 5 años del 80 %; en general, índice de recidiva del 4,3 %.

2. Malo con el carcinoma del plexo coroideo.

Diagnóstico

Localización

1. En el adulto, frecuente en el cuarto ventrículo, el ventrículo lateral y el tercer ventrículo.
2. En el niño, más frecuente en los ventrículos laterales y el ángulo pontocerebeloso.

Presentación clínica. Los síntomas iniciales son secundarios a obstrucción o hiperproducción del LCR, cefaleas, náuseas, vómitos y ataxia.

Pruebas diagnósticas. La RM revela una masa tumoral homogénea realzada con vacíos notables de flujo debidos a la abundante vascularización; calcificación frecuente.

Diagnóstico diferencial. Ependimoma, astrocitoma y metástasis.

Tratamiento

1. Resección quirúrgica.
2. RT postoperatoria para el carcinoma del plexo coroideo; RT cuando hay una recidiva para el papiloma del plexo coroideo.

Tumores neuronales y neuronales-neurogliales mixtos

Introducción

1. Inicialmente se pensaba que eran hamartomas, pero son tumores de células ganglionares que forman un continuo entre los que tienen componentes mixtos de neurogliocitos y células ganglionares (gangliogliomas) y algunos que son tumores de células ganglionares relativamente puros.
2. Comprenden el ganglioglioma, gangliocitoma, TNE, neurocitoma y gangliocitoma displásico del cerebelo (enfermedad de Lhermitte-Duclos).

Epidemiología

1. Se dan en niños y adultos jóvenes en las tres primeras décadas de vida.
2. Representan menos del 1 % de las neoplasias neurogliales.
3. Los neurocitomas aparecen en pacientes de 20 a 40 años.

Fisiopatología

1. No está clara.
2. Ganancia del cromosoma 7 en los neurocitomas.
3. Los gangliogliomas están asociados a síndrome de Down, disgenesia del cuerpo calloso y trastornos de migración neuronal.
4. La enfermedad de Lhermitte-Duclos puede ser parte de la enfermedad de Cowden (neurinomas mucosos y cáncer de mama), un trastorno autosómico dominante provocado por una mutación de las células germinales del gen *PTEN*.

Pronóstico

1. Ganglioglioma: poco activo, se cura con cirugía. Si la resección es parcial, el 41 % progresa. Transformación maligna infrecuente del componente neuroglial; supervivencia del 89 % a los 5 años y del 84 % a 10 años.
2. Neurocitoma: buen pronóstico con resección; la recidiva y la diseminación a través del LCR son infrecuentes.
3. Los TNE son poco activos.
4. Buen pronóstico de la enfermedad de Lhermitte-Duclos con resección.

Diagnóstico

Localización

1. Los gangliogliomas suelen aparecer en el lóbulo temporal, pero también en los ganglios basales, la vía óptica, el tronco encefálico, la glándula pineal, el cerebelo y la médula espinal.
2. Los neurocitomas son intraventriculares, y normalmente se encuentran en el cuerpo del ventrículo lateral, adheridos al septo pelúcido. Sólo de forma excepcional se localizan en el puente, el cerebelo, la médula espinal o el parénquima cerebral.
3. Los TNE afectan predominantemente a la corteza cerebral, en especial los a lóbulos temporales.
4. La enfermedad de Lhermitte-Duclos se manifiesta en el cerebelo.

Presentación clínica

1. Normalmente el síntoma inicial de los gangliogliomas son las crisis epilépticas y, con menor frecuencia, las cefaleas y los déficits focales.
2. El síntoma inicial de los neurocitomas es la hidrocefalia.
3. Normalmente los TNE presentan crisis parciales complejas crónicas.

4. Los síntomas iniciales de la enfermedad de Lhermitte-Duclos son la ataxia y la hidrocefalia.

Pruebas diagnósticas

1. Ganglioglioma: la RM es inespecífica y revela una masa tumoral bien delimitada, superficial y no realzada con aumento de la señal en las secuencias en T_2 y FLAIR. Puede contener quistes o calcificación.
2. Neurocitoma: la RM revela una masa tumoral heterogénea con múltiples quistes, calcificación, hemorragia aislada, realce variable; algunos tienen un aspecto de «panal» en las imágenes ponderadas en T_1.
3. TNE: la RM revela una masa tumoral multiquística no realzada con una configuración parecida a una circunvolución; displasia cortical.
4. Enfermedad de Lhermitte-Duclos: la RM revela una mayor alteración en las secuencias en T_2 y FLAIR en el cerebelo con aspecto «atigrado».

Anatomía patológica

1. Los gangliogliomas (grados I a II de la OMS) contienen células neuronales y astrocitos neoplásicos, cuerpos granulares, fibras de Rosenthal, células ganglionares irregulares grandes e infiltrados perivasculares.
2. Los neurocitomas (grado I de la OMS) contienen células neuronales pequeñas, uniformes y bien diferenciadas; con frecuencia se diagnostican erróneamente como oligodendrogliomas.
3. Los TNE (grado I de la OMS) contienen un elemento neuroglial, un componente nodular y displasia cortical.
4. Los gangliocitomas (grado I de la OMS) son células neoplásicas bien diferenciadas con características neuronales, ausencia de transformación maligna.
5. La enfermedad de Lhermitte-Duclos (grado I de la OMS) presenta un gangliocitoma displásico localizado en el cerebelo; la capa de células de Purkinje está ausente.

Tratamiento

1. Resección quirúrgica; la resección completa cura todas estas afecciones.
2. La RT puede desempeñar una función limitada en los gangliogliomas recurrentes.
3. Los gangliogliomas anaplásicos pueden responder a quimioterapia con temozolomida o PCV.

Tumor del parénquima pineal

Introducción

1. Tumores infrecuentes que representan menos del 1 % de los tumores intracraneales; del 14 % al 30 % de los tumores de la región pineal.
2. Pineocitoma muy frecuente entre los 25 y 35 años; pineoblastoma muy frecuente en las dos primeras décadas de vida.

Fisiopatología

Tienen su origen en los pinocitos de la glándula pineal.

Pronóstico

1. El pineocitoma crece lentamente y tiene un pronóstico favorable tras la resección; la supervivencia es del 86 % a 5 años.
2. El pineoblastoma tiene peor pronóstico; la supervivencia a los 5 años es inferior al 50 %.
3. Los tumores del parénquima pineal de diferenciación intermedia (TPPDI) tienen un pronóstico intermedio.

Diagnóstico

Localización. Glándula pineal, el pineoblastoma metastatiza en las leptomeninges con relativa frecuencia.

Presentación clínica

1. Con mucha frecuencia, los síntomas iniciales son hidrocefalia no comunicante por obstrucción del acueducto mesencefálico y síndrome de Parinaud (parálisis de la mirada hacia arriba, nistagmo de convergencia-retracción, disociación luz-proximidad) debido a la compresión del techo del mesencéfalo. También pueden aparecer oftalmoplejía, ataxia, debilidad, trastornos sensitivos y pérdida de memoria.
2. Disfunción hipotalámica (diabetes insípida, pubertad precoz) cuando los tumores invaden la zona anterior; alteración del sueño debido a una alteración de la regulación de la melatonina.

Pruebas diagnósticas

1. La RM revela una masa tumoral en la región pineal con realce variable, con o sin realce de las leptomeninges.
2. La alfafetoproteína (AFP) sérica y del LCR (tumores del saco vitelino) y la β-

gonadotropina coriónica humana (β-GCh, *human chorionic gonadotropin)* (coriocarcinoma) son negativas y ayudan a excluir los tumores de células germinales

3. Para descartar metástasis leptomeníngeas (ML) está indicada la RM con contraste de columna y, si no hay contraindicación, la punción lumbar para el análisis citológico.

Anatomía patológica

1. Macroscópicamente desplaza las estructuras circundantes; no invade, puede metastatizar en las leptomeninges.

2. Pineocitoma: bien diferenciado, con células maduras pequeñas y uniformes de aspecto similar a los pinocitos.

3. Como su nombre indica, el TPPDI tiene un aspecto histológico intermedio.

4. El pineoblastoma es un tumor de gran malignidad e histológicamente idéntico a los TNE primitivos. Está formado por láminas de alta celularidad de pequeñas células con núcleos redondos/irregulares y escaso citoplasma. Rosetas esporádicas de Homer-Wright o Flexner-Winterstenier.

Diagnóstico diferencial. Tumores de células germinales (germinoma, teratoma, dermoide, coriocarcinoma, carcinoma embrionario, tumor de seno endodérmico [saco vitelino]), astrocitoma, ependimoma, papiloma del plexo coroideo, meningioma, metástasis y lesiones no neoplásicas, entre ellas quiste pineal, quiste aracnoideo, malformación arteriovenosa, aneurisma de la vena de Galeno y malformación cavernosa.

Tratamiento

1. Exploración quirúrgica y resección completa.

2. Derivación ventricular para la hidrocefalia.

3. Irradiación local para el pineocitoma sometido a resección incompleta o recurrente.

4. RT craneoespinal para el pineoblastoma y el TPPDI.

5. La función de la quimioterapia no se ha determinado con exactitud, pero normalmente se administra para el pineoblastoma y, a menudo, para el TPPDI.

6. Los antineoplásicos comprenden el cisplatino, el carboplatino, el etopósido, la ciclofosfamida y la vincristina.

Meduloblastoma

Introducción

1. Los meduloblastomas son el tumor maligno más común (20 %) en la infancia.

2. Comprenden más de una tercera parte de los tumores pediátricos de la fosa posterior.

3. Incidencia de 0,5 casos por cada 100 000 personas.
4. Relación del varón frente a la mujer de 2 a 1.
5. Aparece en la primera década de vida (5-9 años) y el 70 % se diagnostica antes de los 20 años. La incidencia vuelve a aumentar entre los 20-39 años (30 % de los casos).

Fisiopatología

El 90 % de los casos son esporádicos, pero pueden aparecer en el síndrome de Gorlin (carcinomas basocelulares, alteraciones congénitas) a causa de una mutación en la estirpe germinativa del gen que codifica el receptor de *sonic hedgehog* PTCH. También pueden aparecer en el síndrome de Turcot a causa de una mutación en la estirpe germinativa del gen de la poliposis *coli* adenomatosa *(APC)*. Excepcionalmente, aparecen en pacientes con ataxiatelangiectasia, xerodermia pigmentosa o síndrome de Li-Fraumeni.

Pronóstico

1. Los pacientes suelen clasificarse en grupos de riesgo elevado y de riesgo normal.
2. Los factores de riesgo elevado comprenden enfermedad residual de más de 1,5 cm^3, metástasis detectadas en la RM realzada con contraste y células malignas en el LCR obtenidas mediante punción lumbar.
3. El índice de supervivencia a 5 años para los pacientes con riesgo normal es aproximadamente del 70 % al 80 %. El índice de supervivencia a 10 años es superior al 50 %.
4. El índice de supervivencia a 5 años para los pacientes con riesgo elevado es del 40 % al 60 %.
5. Los lactantes suelen tener peor pronóstico que los grupos de mayor edad.
6. Variante desmoplásica asociada a mejor pronóstico.
7. Los tumores que expresan el receptor de la neurotrofina-3 (TrkC) tienen mejor pronóstico; el aumento de la expresión de los receptores de neurorregulina erbB2 y erbB4 y de *c-myc* está asociada a peor pronóstico.

Diagnóstico

Localización

1. Línea media del cerebelo, vermis inferior (85 %) y cuarto ventrículo.
2. Tiende a infiltrar los hemisferios cerebelosos y con frecuencia (del 25 % al 30 % de los casos) metastatiza en las leptomeninges (a través del LCR). Las metástasis sistémicas son infrecuentes (huesos y pulmón).
3. La variante desmoplásica (15 %) aparece en una zona más lateral del hemisferio

cerebeloso.

Presentación clínica

1. El signo inicial de la mayoría de los tumores es una PIC elevada (cefalea, náuseas y vómitos) debido a la obstrucción del flujo de LCR. Los pacientes también pueden tener ataxia y diplopía.
2. En grupos de mayor edad, el tumor aparece más a menudo en los hemisferios cerebelosos, lo que se traduce en ataxia del tronco y disfunción cerebelosa.

Pruebas diagnósticas

1. La RM o la TC revela un tumor de alta densidad realzado, normalmente en la línea media, que con frecuencia distorsiona u oblitera el cuarto ventrículo y que provoca hidrocefalia. Puede haber calcificación.
2. Tendencia elevada a metastatizar a otras partes del SNC; por tanto, hay que obtener imágenes de todo el SNC.
3. También puede metastatizar fuera del SNC, a los huesos; por tanto, a menudo hay que realizar una gammagrafía ósea y un aspirado de médula ósea.

Anatomía patológica

1. Macroscópicamente, masa tumoral blanda de color gris rosáceo, granular con necrosis.
2. Microscópicamente, tumores de alta celularidad con abundantes núcleos redondos u ovales que se tiñen de oscuro, y citoplasma escaso e indiferenciado característico de los «tumores de células pequeñas redondas y azules». Las mitosis y las células apoptósicas son abundantes. Rosetas de Homer-Wright (láminas de células que forman rosetas alrededor de una zona central llena de procesos neuríticos) en hasta el 40 % de los casos.
3. Muestran diferenciación neuronal y neuroglial y, algunos, diferenciación mesenquimatosa.
4. La variante desmoplásica tiene reticulina y colágeno abundantes.

Diagnóstico diferencial. Astrocitomas, ependimomas, ependimoblastoma, TNE primitivo de células grandes (evolución agresiva), medulomioblastoma (contiene miocitos inmaduros, maligno), TNE primitivo melánico y tumores embrionarios (tumor rabdoide o teratoide atípico, muy maligno y resistente al tratamiento).

Tratamiento

1. Resección quirúrgica necesaria para aliviar el efecto de masa. Algunos pueden necesitar una derivación ventriculoperitoneal para la descompresión.

2. El objetivo es la resección quirúrgica máxima porque el tumor residual mayor de 1,5 cm está asociado a un mayor riesgo de recaída.

3. Cirugía de vez en cuando complicada por «mutismo cerebeloso» (mutismo e inestabilidad emocional).

4. RT craneoespinal indicada en todos los pacientes tras la cirugía.

5. RT de 5 000-5 580 cGy administrados normalmente en la fosa posterior y 3 600 cGy administrados al resto del cráneo y la columna vertebral de todos los pacientes de alto riesgo.

6. RT craneoespinal de 2 400 cGy para los pacientes de riesgo normal, especialmente para los menores de 5 años.

7. La RT craneoespinal con frecuencia provoca complicaciones neurocognitivas en los niños.

8. Los estudios actuales están examinando menores dosis de RT craneoespinal en conjunción con quimioterapia en niños, para reducir las complicaciones a largo plazo de la RT.

9. Sobreimpresión con RCE administrada a menudo en cualquier nódulo tumoral residual.

10. Sensible a la quimioterapia: tratamiento complementario con fármacos como el cisplatino y el etopósido, y la ciclofosfamida y la vincristina. Otros fármacos activos son la lomustina, la procarbazina y el carboplatino. La quimioterapia adyuvante mejora la supervivencia en los pacientes con enfermedad de alto riesgo y probablemente también en los pacientes con enfermedad de riesgo normal.

11. Polémica en torno al uso de la quimioterapia antes o después de la RT. No hay indicios de que la quimioterapia previa a la radiación sea más eficaz.

12. En lactantes y niños pequeños, a veces la quimioterapia se utiliza sola y la RT se retrasa hasta que cumplen 3 años.

TUMORES DE LOS NERVIOS CRANEALES Y ESPINALES

Schwannoma

Introducción

1. Los schwannomas son tumores benignos que se originan en la célula de Schwann, en la zona de unión entre los neurogliocitos y las células de Schwann (zona de Obersteiner-Redlich) de los nervios periféricos.
2. Los schwannomas vestibulares (neurinoma de estatoacústico) tienen su origen en la porción vestibular del nervio vestibulococlear.
3. En la periferia, estos tumores tienen su origen en las raíces posteriores de los nervios paraespinales y los nervios cutáneos.

Epidemiología

1. La incidencia es de 1 caso por cada 100 000 personas, la relación mujer frente a varón es de 1,5 a 1.
2. Aparecen en mitad de la vida adulta y sólo excepcionalmente en la infancia.
3. Con mucha frecuencia tienen su origen en el nervio vestibular (normalmente solitario; frecuentemente bilateral en la NF2).
4. Los schwannomas vestibulares representan el 8 % de los tumores intracraneales y el 80 % de los tumores del ángulo pontocerebeloso en el adulto.

Fisiopatología

1. Mayor incidencia en la NF2. Los pacientes a menudo tienen schwannomas bilaterales del estatoacústico y múltiples schwannomas craneales y medulares, meningiomas y gliomas.
2. En los schwannomas espontáneos también son frecuentes las mutaciones inactivadoras del gen *NF2*.

Pronóstico

1. Los tumores de crecimiento lento suelen responder bien al tratamiento quirúrgico.
2. La degeneración maligna es infrecuente en el SNC, pero más común en el sistema nervioso periférico (SNP).

Diagnóstico

Localización. La más frecuente es el nervio vestibulococlear en el ángulo pontocerebeloso, pero puede aparecer dondequiera que haya células de Schwann (otros nervios craneales, nervios espinales y troncos nerviosos periféricos).

Presentación clínica

1. La más frecuente comprende hipoacusia unilateral, acúfenos e inestabilidad debidos a disfunción del nervio acústico de meses a años de evolución.
2. Si el tumor crece lo suficiente, aparece disfunción de otros nervios craneales y del tronco encefálico (disfunción del trigémino [pérdida del reflejo corneal, adormecimiento facial], debilidad facial, ataxia y vértigo).
3. El vértigo aislado es infrecuente como síntoma inicial.

Pruebas diagnósticas

1. La audiometría es útil para detectar la hipoacusia neurosensitiva unilateral.
2. Los potenciales evocados auditivos del tronco encefálico están alterados en más del 90 % de los pacientes (prolongación de la latencia de las ondas I a III y I a V).
3. La RM con gadolinio es la técnica de imagen más sensible y pone de manifiesto una masa tumoral intradural, extraxial y que se realza.
4. En la columna vertebral, el tumor puede extenderse a través del agujero intervertebral, lo que se traduce en un aspecto de reloj de arena.
5. La TC es útil para delimitar la anatomía de los huesos afectados.

Anatomía patológica

1. Se observan dos tipos de histología: Antoni A (células alargadas compactas con formación de empalizadas nucleares aisladas) y Antoni B (tejido reticular suelto).
2. Las células de Schwann se originan en la periferia del nervio; normalmente están encapsuladas y comprimen el tejido neural adyacente, sin llegar a invadirlo.

Diagnóstico diferencial

1. Tumor más frecuente del ángulo pontocerebeloso. El diagnóstico diferencial comprende el meningioma, el colesteatoma, el quiste epidermoide, la enfermedad metastásica y el glioma.
2. Los schwannomas que se originan en las raíces espinales pueden parecer meningiomas y neurofibromas.

Tratamiento

1. A menudo las lesiones asintomáticas pequeñas pueden someterse a observación y

tratarse sólo si aumentan de tamaño.

2. La resección quirúrgica puede ser completa para los tumores menores de 2 cm, y puede conservarse el oído en el 50 % al 75 % de los pacientes.
3. La morbilidad quirúrgica está relacionada con el tamaño del tumor (5 % para los tumores 2 cm, 20 % para los tumores > 4 cm) y comprende parálisis facial, hipoacusia, fístula de LCR, desequilibrio y cefalea.
4. Si el paciente oye bien, entonces también hay que sopesar el tratamiento precoz, ya que un retraso del tratamiento puede traducirse en hipoacusia.
5. La RCE probablemente es igual de eficaz, sobre todo en los ancianos y en las personas para quienes la cirugía representa un alto riesgo. La RTE fraccionada está asociada a una menor morbilidad.

Neurofibroma

Introducción

1. Estos tumores son normalmente benignos y tienen su origen en células con características de las células de Schwann, fibroblastos y células perineurales.
2. Casi siempre están asociados a NF1 y normalmente son múltiples.
3. Los tumores malignos de nervios periféricos aparecen en 1 de cada 10 000 personas, *de novo* o debido a la degeneración sarcomatosa de un neurofibroma plexiforme preexistente.

Fisiopatología

Asociados a NF1.

Pronóstico

Suelen aparecer lesiones adicionales y en la NF1 puede haber degeneración maligna.

Diagnóstico

Localización. La mayoría afecta a las raíces posteriores de los nervios espinales, los principales troncos nerviosos o los nervios periféricos. La afectación de los nervios craneales es muy inusual.

Presentación clínica. Los neurofibromas cutáneos se presentan como pequeños tumores indoloros. Los síntomas iniciales de los neurofibromas de las raíces nerviosas pueden ser dolor y alteraciones sensitivomotoras.

Pruebas diagnósticas. La RM revela un ensanchamiento de los agujeros intervertebrales con erosión pedicular en los neurofibromas que se originan en las raíces espinales.

Anatomía patológica

1. Hiperplasia de las células de Schwann y los elementos fibrosos del nervio. Células alargadas, onduladas, intercaladas e hipercromáticas con núcleos fusiformes sobre un fondo mucoide suelto y desordenado con fibrillas de colágeno. Las fibras nerviosas están entrelazadas en el tumor.
2. Neurofibroma plexiforme asociado a NF1, que tiene una mayor incidencia de transformación maligna.
3. Los tumores malignos de vainas de nervios periféricos (TMVNP) son sarcomas de gran malignidad; muchos aparecen en la NF1 sobre un neurofibroma plexiforme preexistente.

Diagnóstico diferencial. Los perineuromas provienen de los pericitos.

Tratamiento

1. Descompresión quirúrgica paliativa según sea necesario.
2. RT de vez en cuando útil en tumores malignos.

TUMORES MENÍNGEOS

Meningioma

Introducción

1. Provienen de células que forman la capa externa de las granulaciones aracnoideas del cerebro (células de la cubierta aracnoidea).
2. El meningioma es el tumor benigno más común y el segundo TCP más habitual en el adulto.
3. Representa aproximadamente el 33 % de todas las neoplasias intracraneales y el 25 % de los tumores intrarraquídeos.
4. Es infrecuente en las dos primeras décadas de vida y aumenta progresivamente a partir de entonces.
5. La incidencia aumenta con la edad.
6. Acusado predominio femenino (3:2).
7. Posiblemente mayor incidencia en mujeres con cáncer de mama.
8. El embarazo puede estar asociado a progresión tumoral (fuerte influencia hormonal).

Fisiopatología

1. Los factores de riesgo demostrados son sexo femenino, edad avanzada, NF2 y antecedentes de irradiación craneal.
2. Los meningiomas tienen eliminaciones completas o parciales del cromosoma 22.
3. Los pacientes con NF2 pueden tener múltiples meningiomas.
4. El 70 % de los tumores contiene receptores progesterónicos, que influyen en el crecimiento del tumor.
5. En los meningiomas se expresan PDGF, EGF, VEGF y sus receptores.

Pronóstico

1. Excelente en la mayoría de los pacientes. La media de supervivencia es superior a 10 años.
2. La mayoría son lesiones de crecimiento lento que se mantienen estables muchos años.
3. El 90 % son meningiomas benignos (grado I de la OMS); del 4,7 % al 7,2 % son meningiomas atípicos (grado II de la OMS) y del 1 % al 2,8 % son meningiomas anaplásicos (grado III de la OMS) y tienen un pronóstico mucho peor. La media de supervivencia para los meningiomas anaplásicos es inferior a 2 años.

4. La recidiva está relacionada con la radicalidad de la resección y la localización del tumor.
5. Los factores de mal pronóstico comprenden características histológicas papilares, número elevado de figuras mitóticas, necrosis e invasión del tejido cortical por las células tumorales.

Diagnóstico

Localización

1. Principalmente extraxial e intracraneal.
2. El 90 % es supratentorial y afecta a las convexidades cerebrales (50 %; región parasagital, hoz del cerebro o convexidad lateral), la base del cráneo (40 %; ala del esfenoides, surco olfatorio o supraselar), la fosa posterior, el agujero magno, la región periorbitaria, la fosa temporal y el sistema ventricular.
3. Los tumores intrarraquídeos representan el 25 % de los tumores primarios de la médula espinal y suelen aparecer en el segmento dorsal.

Presentación clínica

1. Los síntomas iniciales son crisis epilépticas, cefaleas y déficits focales.
2. Más del 20 % de estos tumores son asintomáticos y se encuentran de forma fortuita.
3. Los síntomas iniciales de los meningiomas de la médula espinal son dolor, debilidad, adormecimiento y marcha insegura.

Pruebas diagnósticas

1. La RM o la TC con contraste revelan una masa tumoral extraxial bien definida y realzada de forma homogénea, que puede estar calcificada. Si hay edema, suele indicar un tumor de mayor malignidad o un meningioma secretor.
2. En las secuencias ponderadas en T_1 y T_2, los meningiomas pueden pasarse por alto fácilmente porque son de isointensos a ligeramente hipointensos en comparación con el cerebro o la médula espinal.
3. El signo de la «cola de la duramadre» en el margen del tumor es característico.
4. La venografía por RM o la angiografía por TC puede ser útil para determinar la permeabilidad de los senos venosos adyacentes.

Anatomía patológica

1. El examen macroscópico pone de manifiesto masas tumorales bien delimitadas, de gomosas a duras, que hacen muescas en el cerebro sin invadirlo. En el borde esfenoidal pueden ser en placa.
2. El examen microscópico pone de manifiesto remolinos, cuerpos de psamoma,

seudoinclusiones intranucleares; el antígeno epitelial de membrana es positivo.

3. Variantes benignas (grado I de la OMS): meningotelial, fibroso, mixto, psamomatoso, secretor, microquístico, cordoide, rico en linfoplasmocitos, metaplásico y de células claras.
4. Meningiomas atípicos (grado II de la OMS): mayor actividad mitótica (4 mitosis por 10 campos de gran aumento) y mayor celularidad, células pequeñas con una relación elevada núcleo frente a citoplasma, nucléolos prominentes, crecimiento sin patrón y necrosis espontánea.
5. Variantes de meningioma anaplásico (maligno) (grado III de la OMS): el meningioma papilar, rabdoide y maligno son los más agresivos, con altos índices de metástasis.

Diagnóstico diferencial. Metástasis a la duramadre, hemangiopericitoma, hemangioblastoma, melanocitoma, meningioangiomatosis, sarcoma, tumor fibroso solitario y melanoma.

Tratamiento

1. En las pruebas de imagen habituales, con frecuencia se observan lesiones asintomáticas (menos de 2 cm sin edema) por problemas no relacionados y pueden someterse a seguimiento clínico y con pruebas de imagen seriadas.
2. Hay que ser cauteloso al plantear la resección de las lesiones asintomáticas cercanas a estructuras vitales debido a un aumento de la morbilidad postoperatoria.
3. Las lesiones sintomáticas o que crecen deben resecarse.
4. La extirpación quirúrgica completa de un meningioma confiere supervivencia sin enfermedad a largo plazo: 95 % a 5 años, del 70 % al 90 % a 10 años y menos del 70 % a 15 años. La resección parcial confiere una supervivencia sin enfermedad más baja: 63 % a 5 años, 45 % a 10 años y 8 % a 15 años.
5. La RT puede estar indicada en pacientes con síntomas progresivos debidos a un meningioma recurrente en que la resección es parcial o está contraindicada. La supervivencia sin enfermedad a 10 años es de aproximadamente el 70 % y se acerca a la de los pacientes que se someten a resección quirúrgica completa.
6. Los pacientes con meningiomas atípicos o anaplásicos deben recibir RT tras la cirugía. Los índices de control a 10 años tras la RT para el meningioma atípico y el meningioma maligno son del 13 % y el 0 %, respectivamente.
7. La RCE es una opción para los tumores menores de 3 cm que no están junto a estructuras vitales. La RTE fraccionada puede emplearse para tumores más grandes y los que están cerca de estructuras vitales.
8. Aunque los meningiomas expresan receptores estrogénicos y progesterónicos, los fármacos antiestrogénicos y antiprogesterónicos (mifepristona) no han resultado eficaces en los estudios clínicos.
9. Hay informes anecdóticos de eficacia con quimioterapia (hidroxiurea, interferón α),

pero la eficacia es limitada.

10. Se están realizando ensayos clínicos con VEGFR (sunitinib) y análogos de la somatostatina.

Hemangiopericitoma

1. Se considera un tumor distinto de los meningiomas.
2. Tumor densamente celular y vascular que se origina en la duramadre.
3. Presentación clínica, diagnóstico y tratamiento (cirugía y RT) parecidos a los del meningioma atípico.
4. Supervivencia del 60 % a 15 años.

Hemangioblastoma

Introducción

Representan el 7 % de los tumores de la fosa posterior. Es la causa más frecuente de tumores intraxiales de la fosa posterior en el adulto.

Fisiopatología

El 20 % de los hemangioblastomas están asociados a síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL). El trastorno autosómico dominante está causado por una mutación en la estirpe germinativa del gen *VHL,* que provoca una hiperexpresión generalizada de VEGF. Se asocia a angiomas retinianos, carcinoma renal, feocromocitoma y adenomas pancreáticos, quistes pancreáticos y hepáticos y polieritrocitemia.

Pronóstico

Bueno para los hemangioblastomas aislados; se cura si se reseca completamente. El pronóstico de los pacientes con síndrome de VHL es peor y depende de la extensión y la localización de los hemangioblastomas y otros tumores.

Diagnóstico

Presentación clínica

1. Edad de 30 a 65 años.
2. Cefaleas, ataxia y déficits neurológicos focales. Algunos pacientes pueden tener síntomas por lesiones asociadas como parte del síndrome de VHL (síntomas visuales

debidos a angiomas retinianos y síntomas debidos a carcinomas renales y feocromocitomas)[1].

Prueba diagnóstica. La RM suele poner de manifiesto una lesión quística realzada con un nódulo parietal.

Anatomía patológica. Macroscópicamente, los hemangioblastomas son tumores bien delimitados, vasculares, y a menudo quísticos, que contienen lípidos amarillentos y un nódulo en la pared del quiste. Microscópicamente, hay tres tipos de células (del estroma, endoteliales y pericitos). La pared del quiste puede contener fibras de Rosenthal (que son difíciles de distinguir del astrocitoma pilocítico). Racimos de células espumosas separadas por esporas vasculares llenas de sangre.

[1] *Nota del revisor:* se ha descrito también la presentación en forma de poliglobulia por secreción por parte del tumor de eritropoyetina.

Diagnóstico diferencial. Astrocitoma pilocítico, metástasis, ependimoma, meduloblastoma y malformación vascular.

Tratamiento

1. Las lesiones pequeñas asintomáticas pueden someterse a observación.
2. La escisión quirúrgica es el tratamiento de elección. A menudo los tumores son muy vascularizados.
3. La RT y la RCE pueden ser beneficiosas para los tumores recurrentes o inoperables.
4. Se están llevando a cabo ensayos clínicos con inhibidores del VEGF.

Linfoma primario del sistema nervioso central

Introducción

1. El linfoma primario del SNC es un linfoma no hodgkiniano (LNH) difuso que está localizado en el SNC.
2. La mayoría (90 %) son linfomas de células B, difusos y de tipo celular grande, y se clasifican como LNH en estadio I_E.

Epidemiología

1. Representan el 4 % de los tumores del SNC; el 1 % de los LNH. La incidencia es de 0,43 casos por cada 100 000 personas, ligeramente superior en el varón.
2. Incidencia creciente en pacientes inmunodeprimidos (pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida [VIH], trasplantados), en parte, debido a una mejor detección.
3. El 3 % de los pacientes con sida desarrolla linfoma primario del SNC durante su enfermedad.
4. La incidencia prácticamente se ha triplicado entre los anfitriones inmunocompetentes y los varones ancianos por razones que no se han determinado con exactitud.
5. Frecuentemente, se disemina a las leptomeninges (2,5 %) y al humor vítreo (20 %).
6. En anfitriones inmunocompetentes, la media de edad es de 50 a 60 años, y en pacientes inmunodeprimidos de 30 años.

Fisiopatología

1. Hay controversia respecto al lugar de origen en los pacientes inmunocompetentes. No se conocen factores de riesgo.
2. En los pacientes inmunodeprimidos está relacionado con la proliferación incontrolada de las células B infectadas de forma latente por el virus de Epstein-Barr (VEB).

Pronóstico

1. Muy maligno, supervivencia media de 3,3 meses con tratamiento complementario solamente.
2. La RT sola prolonga la media de supervivencia hasta 12 a 18 meses con tratamiento máximo.
3. En los pacientes inmunocompetentes, la media de supervivencia es de 19 a 42 meses con tratamiento máximo.
4. En los pacientes inmunodeprimidos, la media de supervivencia es de 6 a 16 meses con tratamiento máximo.
5. Diseminación central (60 %) y linfoma sistémico (10 %) en los pacientes que sobreviven 1 año tras la RT.

Diagnóstico

Localización

1. Periventricular, subcortical y normalmente multifocal en el 40 % de los casos (90 % en los pacientes con sida).
2. Infiltración retiniana o vítrea (20 %), a veces limitada solamente al ojo.

3. Infiltración meníngea difusa (40 %).

4. De vez en cuando, afectación de la médula espinal.

Presentación clínica

1. Frecuentemente los síntomas iniciales son alteraciones cognitivas y de la conducta. Algunos pacientes pueden tener cefalea, crisis epilépticas y déficits focales.

2. Síntomas focales casi el 50 % del tiempo.

3. Los síntomas pueden estar presentes durante 1 a 2 meses antes del diagnóstico.

Pruebas diagnósticas

1. RM hipodensa en las imágenes ponderadas en T_1, isodensa o hipodensa en las imágenes ponderadas en T_2. Normalmente realce homogéneo. En los pacientes inmunodeprimidos, las lesiones pueden tener un realce en anillo. Normalmente periventriculares y pueden afectar a estructuras profundas como los ganglios basales.

2. La SPECT con galio^{67} y talio^{201} y la PET ponen de manifiesto un aumento de la captación en los linfomas primarios del SNC y ayudan a distinguirlos de las infecciones.

3. Es imprescindible una exploración oftalmológica para descartar afectación ocular (20 % de los linfomas primarios del SNC) mediante lámpara de hendidura.

4. Determinación del estadio para descartar un linfoma sistémico con PET/CT corporal (en el 3 % de los pacientes se detecta enfermedad extraneural). La utilidad de la biopsia de médula ósea es polémica.

5. El diagnóstico exige realizar una biopsia (normalmente estereotáctica) o análisis del LCR.

6. La punción lumbar para el análisis del LCR revela pleocitosis linfocítica en más del 50 % de los casos, elevación de proteínas en el 85 % de los casos, hasta un 90 % de citologías positivas con tres punciones lumbares. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction)* para el reordenamiento del gen *IgH* puede ser más sensible, pero su uso todavía no se ha generalizado.

7. El uso de corticoesteroides antes de tomar una muestra de tejido puede afectar al resultado de la biopsia. Hay que interrumpir el tratamiento con estos fármacos hasta después de la biopsia, si es posible.

8. Hay que realizar la prueba del VIH en todos los pacientes.

Anatomía patológica

1. Macroscópicamente, mejor delimitado que los gliomas difusos, aspecto granular del color del tabaco claro.

2. Grado IV de la OMS. Microscópicamente, orientación perivascular de las células (angiocéntrico) y a menudo expansión de la pared del vaso con sedimento de reticulina. Necrosis frecuente. Núcleos sueltos, grandes e irregulares, nucléolos prominentes,

citoplasma escaso, normalmente células B grandes, pero a veces linfocitos T.

Diagnósticos diferenciales

1. Infecciones: especialmente en personas infectadas por el VIH y comprende infecciones oportunistas como la toxoplasmosis (la más frecuente), abscesos por criptococo, tuberculoma, abscesos por nocardia, goma sifilítica y abscesos por *Candida*.
2. Metástasis procedentes de neoplasias ocultas que no están localizadas en el SNC, gliomas, linfoma intravascular o sistémico, y vasculitis.

Tratamiento

1. Normalmente el diagnóstico histológico exige una biopsia. La resección no es beneficiosa.
2. El 90 % responde a RT (normalmente 4 000 cGy de RT holocraneal +/– sobreimpresión de 1 400-2 000 cGy en el tumor), pero sufre una recidiva al cabo de 1 a 2 años.
3. Corticoesteroides: el 40 % obtiene una respuesta parcial o completa, pero el tumor recidiva rápidamente.
4. La quimioterapia es, cada vez más, el primer tratamiento de elección.
5. El metotrexato i.v. en altas dosis (MTXAD) (3,5-8 g/m^2) tiene un índice de respuesta del 50 % al 80 %.
6. Otros fármacos activos comprenden la procarbazina, la citarabina en altas dosis, la lomustina, la vincristina, el rituximab, la temozolomida y el pemetrexed.
7. No existe una pauta de referencia, pero la mayoría de los pacientes recibe quimioterapia (que debe comprender MTXAD), a veces seguida de RT. La media de supervivencia se ha prolongado hasta más de 40 meses.
8. Buena penetración del MTXAD en el LCR. Probablemente no es necesaria quimioterapia intratecal adicional para tratar la enfermedad leptomeníngea.
9. El uso de metotrexato antes de la RT reduce el riesgo de leucoencefalopatía. No obstante, la RT en los mayores de 60 años sigue estando asociada a leucoencefalopatía importante. La tendencia es retrasar la RT en estos pacientes y tratarlos sólo con quimioterapia.

Tumores de células germinales

Introducción

1. Es el tumor más frecuente de la glándula pineal (60 %) y la mayoría son malignos.
2. Máxima incidencia en la segunda década de vida, predominantemente en el varón

(3:1); el 95 % de los tumores aparece antes de los 33 años.

3. Los germinomas representan el 60 % de los tumores de células germinales, y el teratoma y los tumores mixtos de células germinales, del 20 % al 30 %. El carcinoma embrionario, el tumor del seno endodérmico (saco vitelino) y el coriocarcinoma son infrecuentes.

Fisiopatología

Se originan en las células germinales de la línea media primitiva en las regiones pineal o hipotalámica. Histológicamente son indistinguibles de los tumores que aparecen en las gónadas de los adultos jóvenes.

Pronóstico

1. Los teratomas benignos tienen una supervivencia a 5 años del 100 %.
2. Los germinomas tienen una supervivencia a 5 años del 80 % al 90 % tras la cirugía y la RT. Algunos pacientes se han recuperado.
3. Los tumores malignos de células germinales que no son germinomatosos tienen mal pronóstico. Sólo excepcionalmente la supervivencia supera los 2 años.

Diagnóstico

Localización. Línea media en la región pineal, la silla turca y la región supraselar.

Presentación clínica

1. Síndrome de Parinaud (parálisis de la mirada hacia arriba, nistagmo de convergencia-retracción, disociación luz-proximidad) debido a la compresión del techo del mesencéfalo.
2. Hidrocefalia obstructiva.
3. Los síntomas iniciales de los tumores supraselares pueden ser síntomas visuales y disfunción hipotalámica y endocrina.
4. El teratoma situado en la zona sacrococcígea está asociado a espina bífida.

Pruebas diagnósticas

1. RM o TC cerebral: la mayoría de los tumores revela calcificación. Suelen realzarse considerablemente con contraste. Los teratomas tienen un aspecto heterogéneo con zonas sólidas y quísticas y, frecuentemente, zonas de grasa y calcificación.
2. Son necesarias una RM de la columna vertebral y un análisis del LCR para determinar el alcance de la diseminación a través del LCR.
3. Los marcadores tumorales séricos y del LCR pueden ser útiles. Comprenden la AFP

(tumor de seno endodérmico, carcinoma embrionario y teratoma maligno) y la β-GCh (germinoma, teratoma, coriocarcinoma, carcinoma embrionario, teratoma maligno y tumor de células germinales indiferenciadas). Los germinomas segregan marcadores (menos del 10 % segrega β-GCh) sólo excepcionalmente.

4. Evaluación endocrina y exploración del campo visual (lesiones supraselares).

Anatomía patológica

1. El germinoma está compuesto de células germinales grandes malignas y linfocitos pequeños reactivos.

2. El teratoma contiene las tres capas de células germinales (epidérmica, dérmica, vascular, glandular, muscular, neural y cartilaginosa).

3. El tumor del saco vitelino está compuesto de células epiteliales de aspecto primitivo.

4. El carcinoma embrionario está compuesto de células grandes que proliferan en láminas que forman papilas.

5. El coriocarcinoma contiene citotrofoblastos y células gigantes sincitiotrofoblásticas.

Diagnóstico diferencial. El mismo que para los tumores del parénquima pineal y los adenomas hipofisarios, según la localización.

Tratamiento

1. Biopsia estereotáctica para los tumores con indicios de diseminación a través del LCR y AFP elevada.

2. La biopsia abierta permite una obtención más exacta de la muestra de tejido.

3. Resección apropiada para patologías más benignas, como por ejemplo el teratoma.

4. Derivación ventricular para la hidrocefalia.

5. Los germinomas son muy radiosensibles (irradiación focal de 4 500-5 000 cGy).

6. Irradiación craneal para el resto de tumores de células germinales.

7. RT craneoespinal reservada para los pacientes con indicios de diseminación a través del LCR.

8. Se utiliza RCE para tratar las zonas residuales de tumor tras la RT tradicional.

9. Se utiliza quimioterapia para los tumores malignos de células germinales no germinomatosos. Se ha probado una gran variedad de pautas, entre ellas las procedentes del tratamiento contra el cáncer de testículo, como cisplatino, vinblastina y bleomicina, o cisplatino, etopósido e ifosfamida.

Quistes y lesiones seudotumorales

Introducción

1. Existen varias lesiones no neoplásicas que pueden detectarse fortuitamente y que comprenden quistes epidermoides y dermoides, lipoma y hamartomas.
2. Los quistes epidermoides y dermoides representan aproximadamente el 2 % de los tumores intracraneales.
3. El quiste coloide afecta a las personas entre los primeros años de la edad adulta y la mediana edad.
4. El hamartoma hipotalámico es una lesión displásica que suele aparecer en la primera década de vida.

Fisiopatología

Normalmente lesiones fortuitas debidas a restos de tejido embrionario en el sistema nervioso.

Pronóstico

Son lesiones benignas que normalmente pueden resecarse. Los quistes epidermoides y dermoides pueden recidivar.

Diagnóstico

Localización

1. El quiste epidermoide suele encontrarse en el ángulo pontocerebeloso, en las regiones intraselar y supraselar, y dentro de la médula espinal.
2. El quiste dermoide suele encontrarse en la línea media, en relación con la fontanela, el cuarto ventrículo o la médula espinal.
3. El quiste coloideo suele encontrarse en el tercer ventrículo en el agujero interventricular.
4. Los lipomas se encuentran en el cuerpo calloso, el hipotálamo, la silla turca y la médula espinal.
5. El hamartoma hipotalámico se encuentra en el hipotálamo.

Presentación clínica

1. Los síntomas iniciales del quiste epidermoide son alteraciones craneales, crisis epilépticas, hidrocefalia y meningitis aséptica.
2. Los síntomas iniciales del quiste dermoide son hidrocefalia, déficits focales y, de vez en cuando, meningitis bacteriana de repetición debida a la asociación a un seno dérmico.
3. Los síntomas iniciales del quiste coloideo son cefaleas, caídas bruscas y,

excepcionalmente, muerte súbita debida a obstrucción del agujero interventricular. No obstante, la mayoría de los casos son asintomáticos.

4. Los lipomas normalmente son fortuitos y con frecuencia están asociados a otras alteraciones congénitas, como agenesia del cuerpo calloso. A veces, provocan síntomas por el efecto de masa.
5. Los síntomas iniciales del hamartoma hipotalámico son crisis gelásticas y alteraciones endocrinas (pubertad precoz).

Pruebas diagnósticas

1. En la TC, el quiste epidermoide aparece como un quiste hipodenso con un borde irregular realzado; en la RM, la intensidad de la señal varía según el contenido de lípidos, y en las imágenes de difusión ponderadas la señal está aumentada.
2. En la RM, el quiste dermoide presenta una señal heterogénea debido al contenido piloso y sebáceo.
3. En la RM, el quiste coloideo aparece como una lesión esférica de paredes delgadas y como una lesión hiperintensa en las imágenes ponderadas en T_1.
4. El lipoma es hipodenso en todas las técnicas de imagen.
5. En la RM, el hamartoma hipotalámico suele ser una pequeña masa diferenciada situada cerca del suelo del tercer ventrículo, que no se realza. Las hormonas hipotálamo-hipofisarias pueden estar alteradas.

Anatomía patológica

1. El quiste epidermoide contiene epitelio pavimentoso alrededor de un quiste lleno de queratina.
2. El quiste dermoide contiene estructuras epidérmicas y dérmicas (folículos pilosos, glándulas sudoríparas y glándulas sebáceas).
3. El quiste coloideo contiene células epiteliales cilíndricas ciliadas y caliciformes alrededor de una cavidad quística.
4. El lipoma contiene tejido adiposo maduro.
5. El hamartoma hipotalámico está formado por tejido neuroglial bien diferenciado pero desorganizado.

Diagnóstico diferencial. Astrocitoma pilocítico, glioma, metástasis. Los quistes epidermoides del ángulo pontocerebeloso deben diferenciarse de los schwannomas vestibulares, meningiomas y quistes aracnoideos.

Tratamiento

1. Los quistes epidermoides, dermoides y coloideos pueden resecarse mediante cirugía.
2. Los lipomas deben someterse a seguimiento clínico y por lo general no es necesaria la

exéresis.

3. El hamartoma hipotalámico debe someterse a resección si es posible. Los análogos de la gonadoliberina de acción prolongada también pueden ser útiles. Algunos pacientes necesitan hormonoterapia restitutiva.

TUMORES DE LA REGIÓN DE LA SILLA TURCA

Adenoma hipofisario

Introducción

1. El adenoma hipofisario es el tumor más frecuente de la silla turca y puede crecer hacia arriba hasta el espacio supraselar y lateralmente hasta invadir el seno cavernoso (los tumores supraselares primarios no suelen crecer hacia abajo a través del diafragma).
2. Tienen su origen en células de la adenohipófisis, predominantemente son corticotropos, somatotropos, lactotropos y, excepcionalmente, tirotropos.
3. Anatómicamente se clasifican en microadenomas (menos de 10 mm de diámetro) y macroadenomas (más de 10 mm de diámetro).
4. Funcionalmente se clasifican según los productos que segregan.
5. El prolactinoma es el más frecuente (27 %), normalmente un microadenoma. Los síntomas se deben a la hipersecreción primaria o la compresión del tallo hipofisario (obstrucción del flujo de dopamina). Los síntomas iniciales son amenorrea y galactorrea en la mujer y disminución de la libido e impotencia en el varón.
6. La secreción de somatotropina (21 %) provoca gigantismo y acromegalia.
7. Los adenomas secretores de corticotropina (8 %) provocan enfermedad de Cushing.
8. Adenomas secretores de folitropina/lutropina (FSH/LH) (6 %).
9. Los adenomas secretores de tirotropina son infrecuentes (1 %) y normalmente son secundarios a mixedema primario de la glándula tiroidea.
10. Los adenomas no secretores (35 %) suelen presentarse con síntomas compresivos.

Epidemiología

1. Del 10 % al 15 % de las neoplasias intracraneales (relación varón frente a mujer de 1:2) y tercera neoplasia intracraneal primaria más frecuente.
2. Incidencia de 1 a 14 casos por cada 100 000 personas y se detecta en el 6 % al 22 % de las autopsias no seleccionadas.
3. Aparecen entre el final de la adolescencia y el final de la edad adulta.
4. La frecuencia por orden decreciente es prolactinoma, adenoma no secretor, adenoma secretor de somatotropina, adenoma secretor de corticotropina y adenoma secretor de glucoproteínas.

Fisiopatología

1. Los síntomas están causados por la interrupción del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal o por la compresión directa de las estructuras adyacentes.

2. La neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (NEM-1) es un síndrome autosómico dominante debido a la pérdida alélica del antioncogén menina en el cromosoma 11q13. Los pacientes desarrollan tumores de la hipófisis, los islotes pancreáticos y las glándulas paratiroideas.
3. La expresión en *c-myc* se correlaciona con la agresividad clínica, y las mutaciones de *ras* señalan un tumor invasor.

Pronóstico

1. Relacionado con el tamaño y el tipo de células del tumor.
2. Índice de remisión del 70 % al 90 % 1 año después de la resección.
3. La recuperación de la visión es mejor cuando la afectación ha sido breve.
4. La situación endocrina mejora tras la cirugía (el 70 % de los pacientes puede recuperar la fertilidad).
5. El embarazo puede desencadenar el crecimiento sintomático de los prolactinomas en el 25 % de los macroadenomas, pero sólo en el 1 % de los microadenomas.
6. Los prolactinomas pueden controlarse en el 95 % de los pacientes con agonistas dopaminérgicos, cirugía y RT.
7. La enfermedad de Cushing puede controlarse con cirugía en el 93 % de los microadenomas y el 50 % de los macroadenomas.
8. La acromegalia puede controlarse con cirugía en el 85 % de los microadenomas y el 40 % de los macroadenomas.

Diagnóstico

Localización

1. Silla turca y región paraselar.
2. Puede invadir el seno cavernoso, el tercer ventrículo, el hipotálamo o el lóbulo temporal.

Presentación clínica

1. Los síntomas iniciales son manifestaciones neurológicas graduales, que más tarde comprenden cefaleas y alteraciones visuales por la compresión del quiasma óptico, que está situado por encima de la silla turca.
   a. Normalmente cuadrantanopsia superior bitemporal, y después hemianopsia bitemporal.
2. Los síntomas iniciales son manifestaciones endocrinas graduales tempranas si el tumor está hormonalmente activo y comprenden hipofunción o hiperfunción.
   a. Insuficiencia adenohipofisaria, especialmente en los sistemas de la gonadotropina

y la somatotropina.

b. La hiperprolactinemia provoca galactorrea o amenorrea en la mujer (una cuarta parte de las mujeres con galactorrea y amenorrea secundaria tienen prolactinomas). Los varones presentan impotencia y pérdida de la libido.

c. El exceso de somatotropina provoca acromegalia o gigantismo (excepcionalmente debido a un tumor ectópico)

d. El exceso de corticotropina provoca enfermedad de Cushing.

3. La hemorragia o el infarto del tumor pueden provocar apoplejía hipofisaria (cefalea súbita, pérdida de visión, diplopía, somnolencia, confusión y coma).

4. El embarazo, el traumatismo craneoencefálico, la hipertensión arterial aguda y la anticoagulación predisponen a la apoplejía.

Pruebas diagnósticas

1. La RM con proyecciones sagitales y coronales con contraste puede revelar microadenoma o lesiones compresivas más grandes y poner de manifiesto la relación entre el tumor y las estructuras vitales circundantes (quiasma óptico, senos cavernoso y esfenoidal, hipotálamo). Pruebas del campo visual.

2. Análisis de suero.

a. Prolactina (normal 15 ng/ml, >200 ng/ml normalmente debido a un tumor, una concentración de 15 ng/ml a 200 ng/ml puede deberse a un adenoma o a fármacos [fenotiazinas, antidepresivos, estrógenos, metoclopramida] o a trastornos que afectan a la inhibición hipotalámica normal de la secreción de prolactina [hipotiroidismo, nefropatía y hepatopatía, enfermedad hipotalámica]).

b. Factor de crecimiento insulinoide de tipo 1 (IGF1, *insulin-like growth factor* 1), somatotropina, pruebas de la función tiroidea, FSH, LH, testosterona (varón), estrógenos (mujer), cortisol, corticotropina, electrólitos y glucosa.

c. Electrólitos en orina, cortisol libre en orina de 24 h y prueba de inhibición con dexametasona para la enfermedad de Cushing.

d. Si el origen es hipofisario, la dexametasona en bajas dosis (0,5 mg cada 6 h hasta un total de 8 dosis) no inhibe el cortisol, pero las dosis más altas (2 mg cada 6 h hasta un total de 8 dosis) sí que lo inhiben.

e. Si el origen es suprarrenal o ectópico, ninguna de esas dosis inhibe el cortisol.

f. Respuesta elevada de IGF y respuesta reducida de somatotropina a la sobrecarga oral de glucosa para el exceso de somatotropina.

3. Si la RM no revela un tumor, la obtención de una muestra del seno petroso puede proporcionar indicios de que la corticotropina tiene un origen hipofisario. También es necesaria una TC de cuerpo entero para buscar tumores de pulmón o suprarrenales.

Anatomía patológica. Se clasifican según los productos hormonales.

Diagnóstico diferencial. Craneofaringioma, germinomas, teratomas, meningiomas, carcinoma hipofisario, quistes dermoides, quistes epidermoides, tumores metastásicos, glioma hipotalámico/del nervio óptico, hamartoma hipotalámico, tumores nasofaríngeos, tumores del lóbulo posterior de la hipófisis (tumor de células granulares y astrocitomas), metástasis, cordoma y lesiones no neoplásicas como el quiste de hendidura de Rathke, hipofisitis linfocítica, abscesos, histiocitosis X, sarcoidosis y aneurismas.

Tratamiento

1. La cirugía es el tratamiento de elección para la mayoría de los tumores hipofisarios (excepto los prolactinomas), especialmente si hay afectación visual. Los tumores situados en el interior de la silla turca y los que presentan una extensión limitada fuera de la silla normalmente pueden abordarse por vía transesfenoidal, con una reducción considerable de la morbilidad operatoria. La extensión lateral más allá de la silla o la extensión superior con invasión o compresión del quiasma óptico suelen precisar una vía de acceso quirúrgico superior a través de una craneotomía transfrontal.

2. Los pacientes sometidos a cirugía normalmente reciben profilaxis con corticoesteroides contra la insuficiencia suprarrenal.

3. Tras la cirugía puede aparecer diabetes insípida, pero suele ser pasajera.

4. La RT postoperatoria adyuvante (incluida la RTE) reduce el índice de recidiva de los adenomas funcionantes (una serie comunica una cifra del 42-13 %). Normalmente se administran 5 000 cGy durante 5 a 6 semanas.

5. Los tumores no funcionantes y los tumores funcionantes resecados parcialmente con concentraciones hormonales normales a menudo se someten a observación con RM y determinación de concentraciones hormonales seriadas. La RT sólo se utiliza si hay indicios de crecimiento tumoral.

6. El prolactinoma responde bien al tratamiento farmacológico (bromocriptina: agonista dopaminérgico que reduce el volumen del tumor mediante la disminución de la concen tración de prolactina) y casi nunca precisa cirugía. En las mujeres sintomáticas, 80 % de resultados satisfactorios con tratamiento farmacológico. La bromocriptina es más segura en el embarazo. La dosis inicial de bromocriptina es de 1,25-2,5 mg/día, con un aumento de 2,5 mg/día cada 3 a 7 días, hasta un máximo de 15 mg/día.

7. La cabergolina (0,25 mg v.o., 2 veces/semana; máximo 1 mg, 2 veces/semana) y la quinagolida (0,03-0,5 mg/día) son agonistas dopaminérgicos que tienen una semivida más larga, una mayor potencia y menos efectos secundarios que la bromocriptina.

8. Adenoma secretor de somatotropina: resección transesfenoidal con o sin los análogos de la somatostatina octreótido (50 µg s.c., 3 veces/día) y lanreótido (30-60 mg i.m. cada 10 a 14 días). También se han utilizado bromocriptina, cabergolina y quinagolida.

9. Otros tumores sintomáticos exigen resección transesfenoidal.

Craneofaringioma

Introducción

1. Tumor de crecimiento lento que se origina a partir de restos de células escamosas embrionarias (bolsa de Rathke) en la región del tallo hipofisario.
2. Incidencia de 0,5 a 2 casos por millón de personas por año.
3. Representa menos del 1 % de los tumores intracraneales en el adulto y del 6 % al 10 % de las neoplasias intracraneales en la infancia.
4. Distribución bimodal por edades (primer pico de incidencia, 5 a 10 años; segundo pico, 50 a 60 años).
5. Tumor supratentorial más frecuente en la infancia y segundo tumor más frecuente en la región paraselar.

Fisiopatología

Esporádico, no se conocen asociaciones genéticas.

Pronóstico

1. Normalmente benigno.
2. Supervivencia sin recidiva a 10 años del 60 % al 93 %; supervivencia global a 10 años del 64 % al 96 %.
3. Índice de recidiva peor para los tumores mayores de 5 cm y los tumores sometidos a resección incompleta.

Diagnóstico

Localización. Por encima de la silla turca, pero algunos en la silla.

Presentación clínica

1. Debido al crecimiento lento, se diagnostica de 1 a 2 años después de la aparición de los síntomas.
2. Insuficiencia adenohipofisaria y diabetes insípida secundarias a la compresión de la hipófisis y el hipotálamo.
3. Alteraciones visuales (hemianopsia bitemporal) secundarias a la compresión del quiasma/tracto óptico.
4. Cefalea y vómitos debidos a PIC elevada.

Pruebas diagnósticas. Masa tumoral quística y calcificada intensamente realzada (80

% en el niño y 40 % en el adulto) en la región supraselar con un componente intraselar frecuente.

Anatomía patológica

1. Macroscópicamente, lesiones multiquísticas y bien definidas que contienen un líquido viscoso oscuro en los espacios quísticos.
2. Microscópicamente, tipos variables de epitelio, algunos tienen aspecto «adamantinomatoso» (más frecuente) y otros papilar y pavimentoso. Pueden presentar calcificación, restos de queratina, hendiduras de colesterol, macrófagos y hemosiderina. Fibras de Rosenthal en el cerebro adyacente.

Diagnóstico diferencial. Adenoma hipofisario, glioma del sistema hipotalámico/óptico, quiste de la hendidura de Rathke, quiste dermoide, quiste epidermoide, hamartoma hipotalámico, germinoma, aneurisma gigante, sarcoidosis, histiocitosis X e hipofisitis linfocítica.

Tratamiento

1. La resección quirúrgica es el tratamiento de elección. La resección completa es posible en el 50 % al 90 % de los casos, pero a menudo está asociada a una morbilidad considerable debido a la relación con estructuras neurales y neuroendocrinas vitales. Incluso con resección completa, sólo el 65 % de los pacientes no experimenta una recidiva a los 10 años.
2. La RT, especialmente la RTE, está adquiriendo cada vez mayor importancia, particularmente para los pacientes con resección incompleta y enfermedad recurrente. Supervivencia del 90 % a 10 años, cuando la cirugía se combina con RT.
3. A veces, se administran radioisótopos como el fósforo 32 (^{32}P) en los quistes para evitar la recidiva.
4. Es necesaria una ventriculostomía para la hidrocefalia.
5. El material quístico puede provocar meningitis química.
6. La disfunción endocrina y los problemas de aprendizaje son frecuentes y requieren tratamiento.

TUMORES DE LA MÉDULA ESPINAL

Introducción

1. Los tumores de la médula espinal representan el 10 % de los tumores primarios del SNC.
2. Los tumores de la médula espinal pueden clasificarse en tres grupos según su clasificación: intradurales/intramedulares, intradurales/extramedulares y extradurales.
3. Los intradurales/intramedulares representan del 4 % al 10 % de los tumores de la médula espinal, de los cuales el 80 % son gliomas y ependimomas. Los ependimomas mixopapilares predominan en la cola de caballo y la región lumbar, los astrocitomas predominan en la región cervical. Son tumores de crecimiento lento y suelen provocar síntomas durante muchos años. Otros tumores comprenden el hemangioblastoma, el paraganglioma, el quiste dermoide, el quiste epidermoide y el lipoma.
4. Los tumores intradurales/extramedulares son en buena parte benignos. En el adulto, los schwannomas son el tumor intrarraquídeo más frecuente. Son tumores de crecimiento lento que suelen originarse en las raíces de los nervios posteriores. Los meningiomas son el segundo tumor intrarraquídeo primario más frecuente. La mayoría (80 %) aparece en la médula espinal dorsal. Juntos, los schwannomas y los meningiomas representan el 80 % de los tumores intradurales/extramedulares. Otros tumores comprenden neurofibroma, ependimoma, lipoma, quiste epidermoide y quiste dermoide.
5. Los tumores extradurales benignos comprenden el osteoma osteoide, el osteoblastoma, el osteocondroma, el tumor gigantocelular, el quiste óseo aneurismático, el hemangioma y el granuloma eosinófilo.
6. Los tumores extradurales malignos comprenden la enfermedad metastásica, el plasmocitoma, el mieloma, el cordoma, el osteosarcoma, el sarcoma de Ewing, el condrosarcoma, el linfoma y el histiocitoma fibroso maligno.

Fisiopatología

Provocan disfunción por compresión y edema.

Pronóstico

1. La resección completa de los tumores de la vaina nerviosa y los meningiomas es curativa.
2. Los tumores intramedulares como los ependimomas a menudo pueden resecarse. La supervivencia sin recidiva es superior al 75 % a los 10 años. Los ependimomas mixopapilares de la cola de caballo tienen un pronóstico especialmente bueno. Los

astrocitomas son más difíciles de resecar y una minoría tiene una histología anaplásica y mal pronóstico.

3. Los pacientes con NF1 o NF2 tienen un mayor riesgo de desarrollar tumores secundarios y los pacientes con NF1 con neurofibromas de la médula espinal tienen un mayor riesgo de mortalidad a largo plazo (supervivencia del 60 % a los 10 años).

Diagnóstico

Presentación clínica

1. El síntoma más frecuente es el dolor.
2. Los tumores extramedulares provocan síntomas debido a la compresión de las raíces nerviosas por delante de la médula espinal.
3. Los tumores intramedulares presentan síntomas durante 6 meses a 3 años, frecuentemente con dolor vertebral axial, dolor radicular y déficits sensitivomotores.
4. El síntoma inicial más frecuente del schwannoma es el dolor en una distribución radicular. Este tumor crece lentamente, de modo que los pacientes pueden tener síntomas durante meses a años antes del diagnóstico.
5. Los tumores extradurales provocan dolor de espalda incesante que puede ser de naturaleza radicular. Inicialmente, no hay déficits neurológicos, pero los tumores avanzados provocan mielopatía.

Pruebas diagnósticas

1. Las pruebas de imagen pueden revelar erosión ósea de los pedículos y los agujeros intervertebrales (p. ej., schwannoma) o destrucción ósea (metástasis, linfoma).
2. La RM realzada con contraste muestra una anatomía mucho más detallada de los tejidos blandos que la TC.
3. La RM revela una lesión expansiva; gliomas frecuentemente asociados a siringomielia.
4. La mielografía por TC puede resultar útil si no puede realizarse una RM.

Anatomía patológica

Depende del tipo de tumor.

Diagnósticos diferenciales

1. Intramedulares: desmielinización, esclerosis lateral amiotrófica, fístula arteriovenosa de la duramadre, malformación arteriovenosa, hemangioblastoma, lipoma y quiste epidermoide.

2. Extramedulares: espondilosis cervical, quiste epidermoide, quiste dermoide, sarcoma, metástasis, mieloma y hematopoyesis extramedular.

Tratamiento

1. Normalmente, la resección quirúrgica es el tratamiento de elección para la mayoría de los tumores de la médula espinal. La embolización preoperatoria puede ser útil para los tumores vascularizados como el hemangioblastoma. A menudo, la resección completa es factible para los schwannomas, los meningiomas y los ependimomas.
2. Vigilancia neurofisiológica intraoperatoria útil para reducir la morbilidad.
3. Los astrocitomas son más infiltrantes y la resección completa sólo es posible en el 20 % de los casos, pero pueden descomprimirse mediante laminectomía, resección parcial y reparación de la siringomielia.
4. Generalmente, los resultados postoperatorios están relacionados con la afectación neurológica preoperatoria. Cuando hay déficits máximos antes de la cirugía, es improbable que haya una recuperación importante. Cuando los déficits son leves o moderados, puede preverse una recuperación funcional excelente.
5. Los pacientes con resección parcial pueden recibir RT o someterse a observación de cerca, y someterse a otra intervención quirúrgica o recibir más RT cuando se demuestre una recidiva de la enfermedad.
6. La RT postoperatoria puede retrasar la recidiva o la progresión de los síntomas. Normalmente, los pacientes reciben de 3 500-4 500 cGy.
7. La quimioterapia desempeña una función limitada en los tumores recurrentes y los gliomas de gran malignidad.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DEL CÁNCER SISTÉMICO

Metástasis cerebrales

Introducción

1. En el 10 % al 30 % de los pacientes que mueren de cáncer se observan metástasis cerebrales en la autopsia.
2. La incidencia es de aproximadamente 170 000 nuevos casos cada año en Estados Unidos.
3. La frecuencia por orden decreciente es pulmón, mama, melanoma, tumor primario desconocido, colon/recto, testicular y tiroideo.
4. Del 70 % al 80 % tiene múltiples metástasis en el SNC (especialmente melanoma y cáncer de pulmón).
5. El tumor primario más frecuente en el varón es el de pulmón y en la mujer, el de mama.
6. El melanoma tiene una gran predilección por el SNC.
7. El cáncer de próstata suele metastatizar al cráneo, pero casi nunca al parénquima cerebral.
8. Las neoplasias hematológicas como la enfermedad de Hodgkin y la leucemia linfocítica crónica casi nunca producen metástasis en el parénquima.
9. Las metástasis hemorrágicas comprenden melanoma, coriocarcinoma, renales, tiroideas y pulmonares.

Fisiopatología

1. Las metástasis llegan al cerebro por diseminación hematógena o directa desde estructuras adyacentes como las leptomeninges y la duramadre.
2. El 80 % de las metástasis es supratentorial y se encuentra en la unión entre la sustancia gris y blanca debido a émbolos tumorales alojados en vasos pequeños.
3. La frecuencia de las estructuras es proporcional al flujo sanguíneo (hemisferio cerebral [80-85 %], cerebelo [10-15 %], tronco encefálico [5 %]).
4. Son una excepción los tumores que se originan en la pelvis (de próstata, uterinos y digestivos), que tienen una predilección por la fosa posterior por motivos que no se conocen con exactitud.
5. Los síntomas están provocados por el efecto de masa, el edema, la destrucción de estructuras cerebrales, el aumento de la PIC y la irritación cerebral, que se traduce en crisis epilépticas y hemorragia tumoral.

6. Los pacientes con metástasis óseas (MO) también pueden tener ML (especialmente metástasis en la fosa posterior).

Pronóstico

1. Generalmente malo, pero la mayoría de los pacientes muere de enfermedad sistémica.
2. Si sólo se tratan con corticoesteroides, la media de supervivencia es de 1 mes; la RT prolonga la supervivencia media hasta 3 a 6 meses.
3. La metástasis única tratada con cirugía o RCE y RT holocraneal presenta una media de supervivencia de 8 a 16 meses.
4. El Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clasificó a los pacientes en tres clases mediante análisis de particiones recursivas:

Clase I: IK superior al 70 %, edad, menor de 65 años; enfermedad primaria controlada, sólo metástasis cerebrales; media de supervivencia, 7,1 meses.
Clase II: pacientes que no cumplen los criterios de las clases I ni III; media de supervivencia, 4,2 meses.
Clase III: IK inferior al 70 %; media de supervivencia, 2,3 meses.

Diagnóstico

Presentación clínica. En la mayoría de los pacientes, los síntomas iniciales son cefaleas, alteración del comportamiento y déficits neurológicos focales como debilidad, adormecimiento, marcha insegura y síntomas visuales; las crisis epilépticas son el síntoma inicial en el 10 % al 20 % de los casos; la hemorragia intracraneal es el síntoma inicial en el 5 % de los casos.

Pruebas diagnósticas

1. En la TC, el 40 % de los pacientes tiene lesiones solitarias, el 60 % tiene lesiones múltiples.
2. La RM con contraste es más sensible y revela un mayor porcentaje de casos con lesiones múltiples (70-80 %). La RM con triple dosis de contraste y la RM con transferencia de magnetización pueden aumentar la sensibilidad de la exploración, pero no se realizan sistemáticamente.
3. En los pacientes con tumor primario conocido, hay que llevar a cabo estudios de reestadificación para determinar el alcance de la enfermedad sistémica (TC torácica, abdominal, pélvica, PET, gammagrafía ósea, marcadores tumorales séricos, posible RM de la columna vertebral).
4. En los pacientes sin tumor primario conocido, es necesaria una evaluación general para descubrir el tumor primario, ya que generalmente es más fácil tomar una biopsia de una localización de fuera del SNC. La búsqueda debe centrarse en el pulmón.

a. La evaluación puede comprender una TC torácica, abdominal y pélvica; un frotis de sangre periférica; una exploración mamaria; una prueba de la hemoglobina en heces; pruebas de la función hepática y un análisis de orina.

b. Los marcadores tumorales en sangre y la PET también pueden ser útiles.

Anatomía patológica

1. Depende del tumor primario y generalmente presenta las mismas características que la neoplasia primaria.

2. Macroscópicamente, la mayoría son esferoides y están bien delimitadas, pero en el examen microscópico tienen un aspecto un tanto infiltrante.

Diagnóstico diferencial. TCP, especialmente gliomas y linfomas, desmielinización, abscesos, émbolos.

Tratamiento

Tratamiento complementario

1. Los pacientes con edema sintomático deben recibir tratamiento con corticoesteroides (dexametasona, dosis de carga 10 mg y luego 8 mg 2 veces/día, o 4 mg 4 veces/día).

a. La absorción oral de la dexametasona es excelente; la administración por vía i.v. sólo es necesaria si el paciente no puede tomar medicación oral.

b. Existen algunos indicios de que 4 mg 2 veces/día, pueden ser tan útiles como 8 mg, 2 veces/día. Hay que utilizar la dosis mínima de corticoesteroides necesaria para evitar los síntomas provocados por el edema peritumoral.

c. Los pacientes que probablemente necesiten tratamiento prolongado con corticoesteroides también deben recibir la profilaxis de la NPC (p. ej., sulfametoxazol 800 mg; trimetoprima, 160 mg/día o 3 veces/semana).

2. Los pacientes con crisis epilépticas deben recibir tratamiento con los antiepilépticos habituales. Los pacientes que nunca han padecido crisis normalmente no necesitan antiepilépticos (posiblemente la excepción son los pacientes con metástasis de melanoma, que tienen predilección por la corteza, y los pacientes con MO y ML).

Cirugía

1. Los corticoesteroides en dosis elevadas (4-6 mg cada 6-12 h) son útiles para reducir el edema cerebral y deben iniciarse cuando se establece el diagnóstico antes de la cirugía. Si el diagnóstico diferencial incluye el linfoma, entonces hay que evitar el uso de corticoesteroides.

2. Se recomienda la cirugía en el caso de metástasis única en una localización accesible y enfermedad sistémica controlada. Proporciona alivio sintomático y mejora la supervivencia, el control local del tumor y la calidad de vida.

3. La cirugía también puede sopesarse en algunos pacientes con:
    a. Metástasis múltiples en que hay una lesión sintomática grande.
    b. Tumores recurrentes sintomáticos en pacientes con enfermedad sistémica controlada.
    c. Necrosis sintomática por radiación debida a RCE.

Radioterapia holocraneal

1. La RT holocraneal (3 000 cGy administrados en 10-20 fracciones) debe ser el tratamiento de elección en los pacientes con metástasis múltiples, los pacientes con una metástasis única que no son aptos para cirugía o los pacientes con enfermedad sistémica progresiva.
2. La RT holocraneal tras cirugía o radioterapia focal reduce la recidiva local y el riesgo de muerte neurológica, pero no mejora la supervivencia global.
3. La RT holocraneal puede ser útil de vez en cuando en los pacientes que han recibido RT holocraneal previa y desarrollan metástasis recurrentes. La reirradiación en pacientes seleccionados puede prolongar la supervivencia en 3 a 4 meses.
4. Se están llevando a cabo estudios para evaluar radiosensibilizadores como el RSR13, el motexafin gadolinio, antineoplásicos como la temozolomida y fármacos dirigidos como el lapatinib (inhibidor de HER2) y el erlotinib (inhibidor de EGFR).

Radiocirugía estereotáctica

1. La RCE se utiliza para tratar tumores de diámetro igual o inferior a 3 cm. Las lesiones mayores pueden tratarse con RTE, en que la radiación dirigida se administra en varias fracciones para reducir la incidencia de neurotoxicidad y la necrosis por radiación.
2. Ventajas de la RCE.
    a. Incruenta.
    b. Intervención ambulatoria.
    c. Rentable en comparación con la cirugía.
3. Proporciona un buen control local del tumor (intervalo del 65-95 %; mediana, 81 %) en tumores radiosensibles como el cáncer de mama y tumores radiorresistentes como el melanoma, el cáncer de riñón y el sarcoma.
4. La mediana de supervivencia global es de aproximadamente 11 meses, pero depende de la selección de los pacientes.
5. Indicaciones.
    a. Una a 3 metástasis recurrentes en pacientes sometidos previamente a RT.
    b. Como alternativa a la cirugía en pacientes con una MO pequeña única sin efecto de masa importante.
    c. Los resultados del ensayo clínico 9508 del RTOG dejan entrever que la RCE, además de RT holocraneal, es mejor que la RT holocraneal sola para una MO única, de una a tres MO en pacientes con IK superior al 70 %, edad inferior a 50

años, y en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM).

6. La RCE puede utilizarse sola (sin RT holocraneal) en pacientes seleccionados con MO de nuevo diagnóstico, especialmente los que tienen patologías radiorresistentes como sarcoma y cáncer de riñón.

7. Complicaciones de la RCE.

- **a.** A corto plazo (menos del 10 %): crisis epilépticas, cefalea, edema, náuseas y, excepcionalmente, hemorragia.
- **b.** A medio plazo: alopecia, edema y necrosis.
- **c.** Crónicas: (8-16 %): crisis epilépticas, cefalea, deterioro neurológico (edema/necrosis). Es necesaria cirugía para extirpar la necrosis en el 5 % al 20 % de los pacientes.

Quimioterapia

1. Generalmente, se cree que la quimioterapia sistémica no es útil debido a:

- **a.** Incapacidad de numerosos fármacos para atravesar la barrera hematoencefálica.
- **b.** Los tumores que provocan MO son relativamente insensibles a la quimioterapia.
- **c.** Los pacientes con metástasis han recibido quimioterapia para su enfermedad sistémica y las lesiones cerebrales representan clones quimiorresistentes.
- **d.** En estudios previos, tendencia a utilizar fármacos que atraviesan la barrera hematoencefálica en vez de los más eficaces para la histología concreta que se está evaluando.

2. A menudo, las metástasis de tumores quimiosensibles responden a quimioterapia (coriocarcinoma, tumores de células germinales, cáncer de ovario y carcinoma microcítico de pulmón [CMCP]). Algunos pacientes con cáncer de mama y CPNM también pueden responder a quimioterapia.

3. Hay indicios crecientes de que los fármacos dirigidos como el erlotinib (inhibidor de EGFR) en el CPNM y el lapatinib (inhibidor de HER2) en el cáncer de mama poseen actividad en un subgrupo de pacientes cuyo tumor expresa las dianas moleculares apropiadas.

Metástasis de bóveda y base craneales

Introducción

1. Del 15 % al 25 % de los pacientes de cáncer, normalmente en el contexto de MO en otros lugares del cuerpo.

2. Más del 50 % son asintomáticas.

3. Los tumores más frecuentes son de mama, pulmón, próstata y riñón, tiroideo y melanoma.

Fisiopatología

1. Diseminación hematógena o invasión de un tumor de base de cráneo.
2. Puede provocar trombosis del seno venoso.

Pronóstico

El pronóstico generalmente es bueno. La mayoría de las metástasis de la duramadre pueden tratarse eficazmente con RT y cirugía.

Diagnóstico

Presentación clínica. Masa tumoral local, dolor, cefalea, crisis epilépticas y déficits focales.

Pruebas diagnósticas. RM con contraste.

Diagnóstico diferencial. Meningioma.

Tratamiento

1. RT.
2. Las lesiones sintomáticas grandes pueden exigir resección quirúrgica.

Metástasis medulares/vertebrales

Introducción

1. La compresión medular epidural es una urgencia neurológica.
2. Hay que pensar en su posible presencia en cualquier enfermo de cáncer con dolor de espalda, debilidad o adormecimiento en las piernas.

Epidemiología

1. En el 5 % de todos los enfermos de cáncer se produce compresión medular epidural (más de 25 000 casos al año en Estados Unidos).
2. En el 10 % al 20 % de los casos, la compresión medular es la manifestación inicial del cáncer (especialmente en el cáncer de pulmón).
3. En el adulto, los tumores más frecuentes asociados a compresión medular comprenden los tumores de pulmón (15-20 %), de mama (15-20 %), de próstata (15-20 %), mieloma múltiple (5-10 %), LNH (5-10 %), carcinoma renal (5-10 %),

carcinoma colorrectal y sarcoma.

4. En el niño, los tumores más frecuentes asociados a compresión medular son los sarcomas (especialmente de Ewing), los tumores de células germinales y la enfermedad de Hodgkin.
5. El 60 % de las metástasis sintomáticas aparece en la columna dorsal, el 30 % en la columna lumbosacra y el 10 % en la columna cervical.
6. Del 10 % al 30 % de los pacientes tendrá compresión medular en múltiples localizaciones; por tanto, es fundamental obtener imágenes de toda la columna vertebral.

Fisiopatología

1. La localización epidural representa sólo del 5 % al 10 %; la mayoría aparece en elementos del cuerpo vertebral (60 %) o posteriores (30 %).
2. Normalmente el tumor llega a la columna vertebral por diseminación hematógena. Con menor frecuencia, el tumor puede llegar a la médula espinal a través de un agujero intervertebral desde una masa tumoral paravertebral (especialmente un linfoma), por diseminación hematógena directa a la grasa extradural o la médula ósea, o por diseminación retrógrada a través de la comunicación con el plexo venoso de Batson.
3. Compresión de la médula espinal por un tumor y edema peritumoral.

Pronóstico

1. Depende del tumor primario, el alcance de la enfermedad sistémica y la gravedad de los síntomas en el momento de la presentación.
2. Del 90 % al 100 % de los pacientes que pueden caminar al inicio del tratamiento suelen poder seguir haciéndolo al final del tratamiento.
3. Sólo del 13 % al 30 % de los pacientes que no pueden caminar en el momento de la presentación recuperan la capacidad para caminar después del tratamiento.
4. Por tanto, el diagnóstico y el tratamiento precoces de la compresión medular son fundamentales para obtener un buen resultado.
5. Del 70 % al 90 % de los pacientes consigue un alivio significativo del dolor con el tratamiento.
6. La media de supervivencia de los pacientes cuyo síntoma inicial es la compresión medular es de 6 a 10 meses y depende del grado de discapacidad, el alcance de las metástasis extrarraquídeas, la situación clínica y la sensibilidad del cáncer subyacente a la RT y la quimioterapia.

Diagnóstico

Presentación clínica

1. En el momento de la presentación, el 95 % de los pacientes con compresión medular tiene dolor de espalda.

2. El dolor precede a la compresión medular durante semanas a meses.

3. A diferencia del dolor de la artrosis, el dolor de la compresión medular tiende a empeorar con el decúbito y a despertar al paciente por la noche, posiblemente como consecuencia de la distensión del plexo venoso.

4. El 75 % tiene debilidad neurógena, puede haber nivel sensitivo. En general, los signos y síntomas sensitivos son menos importantes que los signos y síntomas motores.

5. La compresión medular que afecta a la médula espinal (que normalmente acaba en L1) produce debilidad de la motoneurona superior, hiperreflexia, respuestas plantares extensoras y pérdida sensitiva. Normalmente, el nivel sensitivo está varios segmentos vertebrales por debajo del nivel real de la compresión medular. El déficit sensitivo radicular o la arreflexia suele ser un indicador más fiable del nivel de compresión medular.

6. Los tumores que comprimen la cola de caballo (por debajo de L1) provocan dolor, debilidad y pérdida sensitiva en una distribución radicular, reducción de reflejos y respuestas plantares flexoras.

7. Los pacientes con compresión medular avanzada desarrollan retención urinaria con rebosamiento y evolucionan a paraplejía.

8. Los pacientes con lesiones medulares cervicales pueden presentar el signo de Lhermitte, que es una sensación de descarga eléctrica en la espalda y las extremidades producida por la flexión del cuello.

Pruebas diagnósticas

1. Las radiografías de la columna vertebral revelan indicios de metástasis en el 80 % al 90 % de los pacientes. Las radiografías simples han dado resultados falsos negativos en el 10 % al 17 % de los pacientes.

2. La gammagrafía ósea es más sensible que las radiografías simples y se utiliza ocasionalmente.

3. La RM con gadolinio es la técnica de imagen de elección para el diagnóstico de la compresión medular epidural. Puesto que del 10 % al 30 % de los pacientes tiene compresión medular en más de una localización, hay que obtener imágenes de toda la columna vertebral.

4. La mielografía por TC suele ser útil en los pacientes que no pueden someterse a una RM. La mielografía acarrea un pequeño riesgo de agravamiento del déficit neurológico debido a los cambios de presión en caso de bloqueo subaracnoideo intradural completo.

Diagnóstico diferencial

1. Trastornos benignos: trastornos degenerativos de la columna vertebral, osteomielitis, absceso epidural, hematomas, mielitis transversa, trastornos granulomatosos, malformación vascular, lipomatosis epidural y hematopoyesis extramedular.
2. Trastornos relacionados con el cáncer: ML, metástasis de la médula espinal (a menudo causan síndrome de hemisección medular [síndrome de Brown-Séquard]), mielopatía por radiación, mielopatía relacionada con la quimioterapia, mielopatía paraneoplásica y plexopatía neoplásica o por radiación.

Tratamiento

Tratamiento complementario

1. Corticoesteroides: la dosis de corticoesteroides es objeto de controversia. No existen indicios concluyentes de que una inyección i.v. rápida inicial de 100 mg de dexametasona sea más eficaz que 10 mg. Las dosis elevadas están asociadas a una mayor frecuencia de efectos secundarios. Para la mayoría de los pacientes, es suficiente una inyección i.v. rápida de 10 mg de dexametasona (en España la dexametasona se administra en preparados de 4 mg, por lo que la franja de dosis se establece en 8-12 mg) y luego una dosis de mantenimiento de 16 mg/día en dosis fraccionadas. En pacientes parapléjicos sí que podría estar justificado el tratamiento precoz con una inyección i.v. rápida de 100 mg de dexametasona y una dosis de mantenimiento de 96 mg/día (en España, dosis elevadas de hasta 12-24 mg cada 8 h los primeros días, hasta que se ha procedido a la descompresión quirúrgica o el tratamiento local con RT). Los pacientes que reciben dosis elevadas de dexametasona deben tomar inhibidores de la bomba de protones.
2. Antiinflamatorios no esteroideos y opiáceos para controlar el dolor.
3. Reblandecedores de heces y laxantes para evitar el estreñimiento.
4. Profilaxis de la trombosis venosa profunda en los pacientes que no pueden caminar.

Radioterapia

1. La RT es el tratamiento preferido y debe iniciarse lo antes posible tras el diagnóstico de compresión medular. No hay indicios de que la laminectomía sea más eficaz que la RT.
2. Normalmente, se administra en fracciones de 300 cGy en la zona afectada con un margen de uno a dos cuerpos vertebrales.
3. En los pacientes que han recibido radiación previa por compresión medular con buenos resultados, la reirradiación para la compresión medular recurrente puede ser una medida paliativa útil.

Cirugía

1. La utilidad de la cirugía en la compresión medular antes era limitada, pero se está

reevaluando.

2. La laminectomía y la RT dan unos resultados equivalentes.
3. La cirugía está indicada si hay inestabilidad de la columna vertebral, si se necesita un diagnóstico histológico, si el tumor es resistente a la RT o en pacientes que han recibido RT previa.
4. Se utiliza descompresión anterior para resecar el tumor y estabilizar la columna vertebral, pero está asociada a una mayor morbilidad. Un estudio aleatorizado reciente deja entrever que la resección quirúrgica y la RT pueden ser más eficaces que la RT sola.

Quimioterapia. Puede administrarse para los tumores quimiosensibles como el linfoma y el CMCP.

Hormonoterapia. A veces es útil en los tumores hormonosensibles como el cáncer de próstata y de mama, aunque la RT sigue siendo el tratamiento de elección para estos tumores.

Metástasis leptomeníngea

Introducción

1. La ML se define como la infiltración de las leptomeninges por el cáncer sistémico. También se denomina meningitis carcinomatosa/neoplásica o carcinomatosis leptomeníngea.
2. Debe considerarse en cualquier paciente con signos y síntomas multifocales en el SNC.

Epidemiología

1. La ML es una complicación cada vez más frecuente del cáncer y está presente en el 5 % de los pacientes con tumores sólidos y en más del 10 % de los pacientes con leucemias y linfomas.
2. Una tercera parte tiene metástasis concurrentes del parénquima cerebral.
3. Las causas más frecuentes son cáncer de mama, cáncer de pulmón, LNH, melanoma maligno, neoplasias digestivas y leucemias agudas.
4. La ML es muy frecuente en la leucemia linfoblástica aguda y algunos tipos de linfomas (p. ej., linfoma de Burkitt). Generalmente, en estas afecciones se administra tratamiento profiláctico del SNC.

Fisiopatología

1. Las células tumorales se propagan al espacio del LCR por vía hematógena, diseminación directa desde las MO, vía venosa (desde la médula ósea) y diseminación perineural.
2. Una vez que estas células llegan al LCR, se diseminan por todo el SNC mediante el flujo constante de LCR.
3. Provocan síntomas mediante la invasión directa de las estructuras neurales, la alteración del metabolismo en el LCR y la obstrucción del flujo de LCR.

Pronóstico

1. Generalmente la respuesta al tratamiento es mala. Muchos pacientes también padecen enfermedad sistémica incontrolada.
2. En los pacientes no tratados, la enfermedad es progresiva y lleva a la muerte en 6 a 8 semanas debido a disfunción neurológica progresiva.
3. El tratamiento precoz agresivo a veces puede mejorar los síntomas neurológicos y la calidad de vida, especialmente en los pacientes con linfoma/leucemia (80 %) y cáncer de mama (50 %).
4. El melanoma y el cáncer de mama suelen tener mal pronóstico.
5. Incluso con tratamiento óptimo, la media de supervivencia es de 2 a 4 meses y los pacientes a menudo mueren de enfermedad sistémica.

Diagnóstico

Presentación clínica

1. Normalmente, signos y síntomas multifocales en el SNC, incluidos estado mental alterado a medio plazo, cefaleas, crisis epilépticas, papiledema, neuropatías craneales (especialmente de los nervios oculomotor, troclear y facial), polirradiculopatías y disfunción vesical e intestinal.
2. Pueden ser fulminantes en la leucemia linfoblástica aguda.

Pruebas diagnósticas

1. La RM cerebral y de la columna vertebral con gadolinio pueden poner de manifiesto realce nodular o difuso de las leptomeninges, la duramadre o las raíces nerviosas, además de hidrocefalia.
2. La punción lumbar para la citología del LCR puede confirmar el diagnóstico; no obstante, puede que sean necesarias varias punciones (el 85 % es sensible tras tres punciones lumbares).
3. En el 95 % de los pacientes se detectan alteraciones en el análisis del LCR (proteínas elevadas, glucosa reducida y pleocitosis linfocítica) y pueden ser suficientes en el contexto clínico apropiado en ausencia de una citología positiva del LCR.

4. A veces los procesos reactivos pueden confundirse con linfocitos malignos.
5. Puede ser útil la PCR para realizar estudios del reordenamiento de los genes de las inmunoglobulinas en el linfoma.
6. Si el LCR no es diagnóstico y no se identifica ningún tumor primario, puede ser necesaria una biopsia leptomeníngea.
7. Normalmente, los marcadores tumorales del LCR no son muy sensibles ni específicos. El antígeno carcinoembrionario puede ser útil para los carcinomas, el antígeno del cáncer 125 (CA-125) para el cáncer de ovario, el antígeno del cáncer 15-3 (CA 15-3) para el cáncer de mama, la melanina para el melanoma, la β-GCh para el coriocarcinoma y los tumores de células germinales, y la AFP para el teratoma y los tumores del saco vitelino.

Diagnóstico diferencial. Enfermedades inflamatorias (vasculitis, paraneoplásicas), desmielinizantes (esclerosis múltiple), granulomatosas (Wegener, sarcoidosis), infecciosas (bacterianas, víricas, borreliosis de Lyme, tuberculosis, criptococo, cisticercosis), neoplasias leptomeníngeas primarias e hipotensión intracraneal tras una punción lumbar.

Tratamiento

1. Los objetivos del tratamiento en los pacientes con ML consisten en mejorar o estabilizar el estado neurológico del paciente y en prolongar la supervivencia.
2. A veces, los corticoesteroides alivian los síntomas transitoriamente hasta la administración del tratamiento definitivo.
3. El tratamiento habitual consiste en la administración de RT en las zonas sintomáticas del SNC y en la enfermedad visible en los estudios de neuroimagen. La quimioterapia intratecal puede ser útil en algunos pacientes.
4. El tratamiento debe determinarse a partir del estado funcional del paciente (IK) y los pacientes deben clasificarse en grupos de «alto riesgo» y «bajo riesgo».
   a. El grupo de alto riesgo comprende pacientes con un IK bajo; déficits neurológicos múltiples, graves y fijos, y enfermedad sistémica extensa con pocas opciones de tratamiento.
   b. El grupo de bajo riesgo comprende pacientes con un IK alto, ausencia de déficits neurológicos fijos, enfermedad sistémica mínima y opciones de tratamiento sistémico razonables.
5. Normalmente, a los pacientes del grupo de alto riesgo se les ofrece tratamiento complementario, que comprende analgésicos contra el dolor, el aumento de la PIC o la irritación leptomeníngea. A veces, puede administrarse RT en las zonas sintomáticas.
6. Los pacientes de bajo riesgo también deben recibir tratamiento complementario apropiado, como se ha descrito anteriormente, junto con radiación en las zonas

sintomáticas y en las zonas de enfermedad voluminosa identificadas en los estudios de neuroimagen. Además, se administra quimioterapia intratecal o intraventricular (a través de un catéter ventricular con reservorio subcutáneo implantado mediante cirugía). Inicialmente, la quimioterapia intratecal suele administrarse mediante punción lumbar, y posteriormente se introduce el catéter ventricular con reservorio subcutáneo para administrar los fármacos con mayor comodidad.

7. Debido a las alteraciones del flujo del LCR en estos pacientes, un estudio del flujo del LCR (p. ej., ^{111}I-DTPA) permite detectarlas, y pueden predecir problemas (que permiten dirigir el tratamiento a las zonas deseadas) y un aumento de la toxicidad (leucoencefalopatía).

8. El metotrexato es el fármaco que se emplea con mayor frecuencia; se administra 2 veces/ semana en una dosis de 10-12 mg. A veces, se administra ácido folínico oral (10 mg cada 12 h hasta 6 dosis) para evitar la mielodepresión y la mucositis. En cuanto el LCR se aclara, el fármaco se administra con menor frecuencia.

9. La tiotepa intratecal (10 mg 2 veces/semana) puede ser eficaz en los tumores sólidos.

10. La citarabina (AraC, 50 mg 2 veces/semana) es eficaz para la meningitis linfomatosa y leucémica.

- **a.** Una formulación liposómica encapsulada de citarabina (50 mg cada 2 semanas) permite a los pacientes con meningitis linfomatosa recibir tratamiento cada 2 semanas en lugar de 2 veces/semana y parece que es más eficaz que la AraC.
- **b.** La citarabina sistémica en altas dosis (3 g/m^2 cada 12 h) penetra bien en el SNC y a veces se utiliza en pacientes con leucemia o linfoma que padecen tanto enfermedad sistémica como del SNC.

11. El metotrexato en altas dosis se utiliza en las ML procedentes de tumores sólidos.

12. La duración del tratamiento depende de la respuesta. Debe realizarse un seguimiento clínico y con citología del LCR.

13. Se recomienda la administración de corticoesteroides durante el tratamiento para reducir las cefaleas provocadas por la meningitis química.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

Introducción

1. En los pacientes con cáncer, los síndromes paraneoplásicos del sistema nervioso son trastornos que no están causados por los efectos directos del cáncer ni sus metástasis, ni por efectos indirectos (como infecciones, alteraciones metabólicas, carencias nutricionales o trastornos cerebrovasculares), ni por los efectos de los tratamientos antineoplásicos.
2. Aunque las complicaciones neurológicas son frecuentes en los enfermos de cáncer, la mayoría se debe a trastornos metabólicos, carencias nutricionales y complicaciones relacionadas con el tratamiento contra el cáncer. Los síndromes paraneoplásicos auténticos son infrecuentes. Aparecen en menos del 1 % de los pacientes con cáncer.

Fisiopatología

1. La mayoría de los casos se explican por una lesión del sistema nervioso de origen auto-inmunitario.
2. Los anticuerpos y la inmunidad celular dirigidos contra los antígenos tumorales también reaccionan con antígenos parecidos en los tejidos neuronales del SNC y el SNP, lo que se traduce en una lesión neurológica.
3. La fisiopatología autoinmunitaria está bien documentada sólo para unos cuantos síndromes paraneoplásicos: síndrome miasténico de Lambert-Eaton (SMLE), miastenia grave y neuromiotonía.
4. Se detectan autoanticuerpos en el suero y el LCR. La mayoría reacciona tanto con el tumor como con las neuronas.
5. Normalmente, los tejidos afectados presentan infiltrado inflamatorio, pérdida celular, proliferación microglial y gliosis.

Trascendencia

1. Los síndromes neurológicos paraneoplásicos representan un alto porcentaje de ciertos trastornos (70 % de SMLE, 50 % de degeneración cerebelosa aguda, 50 % de opsoclono-mioclono en el niño, 20 % de opsoclono-mioclono en el adulto, 20 % de neuronopatía sensitiva subaguda).
2. Frecuentemente, se dan antes del diagnóstico del cáncer subyacente. La identificación de estos síndromes puede llevar al diagnóstico del tumor subyacente en un estadio inicial.
3. Normalmente provocan una discapacidad neurológica considerable.
4. A menudo se confunden con enfermedad metastásica.

5. Proporcionan información sobre los trastornos autoinmunitarios y la inmunología del tumor.

Pronóstico

1. La mayoría de los pacientes desarrolla discapacidad neurológica profunda. A menudo, la respuesta de los déficits neurológicos al tratamiento es mala.
2. A menudo, la evolución de la neoplasia subyacente es lenta, posiblemente debido a la respuesta inmunitaria antitumoral.

Diagnóstico

Presentación clínica. Se presenta como un trastorno subagudo (a lo largo de varias semanas) que afecta al sistema nervioso. Puede darse de meses a años antes de la detección del cáncer. Véanse a continuación las características específicas de cada trastorno paraneoplásico.

Pruebas diagnósticas

1. Hay que realizar pruebas de anticuerpos apropiadas según la presentación clínica. Los anticuerpos están presentes tanto en el suero como en el LCR, pero los valores son mayores en el LCR.
2. El LCR puede presentar pleocitosis linfocítica, concentración elevada de proteínas, e IgG, y bandas oligoclonales o puede ser normal.
3. Habitualmente, la RM es normal pero puede revelar una anomalía de la señal ponderada en T**2** en las zonas afectadas y permite descartar la enfermedad metastásica.
4. La TC corporal y a veces la PET pueden ayudar a localizar el tumor primario.

Diagnóstico diferencial. Infiltración directa del tumor primario, enfermedad metastásica, carencias nutricionales reversibles, reacciones adversas a fármacos, enfermedad cerebrovascular e infecciones.

Tratamiento

Normalmente no puede tratarse de manera eficaz. Algunas personas responden al tratamiento del cáncer subyacente. La mayoría no responde a los corticoesteroides, las inmunoglobulinas i.v. (IGIV) o la plasmaféresis, ni a otros tipos de inmunodepresión, pero ha habido excepciones.

Síndromes paraneoplásicos del cerebro y el cerebelo

Degeneración cerebelosa

1. Síndrome cerebeloso subagudo con ataxia de tronco y extremidades que evoluciona durante semanas o meses. Disartria, diplopía, vértigo, nistagmo (tablas 6-2 y 6-3).
2. Normalmente asociada a CMCP, enfermedad de Hodgkin, cáncer de mama y neoplasias ginecológicas.
3. Autoanticuerpos: anti-Yo (neoplasias de mama y ginecológicas), anti-Tr (enfermedad de Hodgkin), anti-Hu (CMCP), anti-Ri (cáncer de mama), contra los canales de calcio dependientes de voltaje (anti-VGCC, *anti-voltage-gated calcium cannel;* a menudo con síndrome de Lambert-Eaton concurrente).

TABLA 6-2 **Síndromes paraneoplásicos que afectan al sistema nervioso**

Síndromes paraneoplásicos del cerebro y el cerebelo
Degeneración cerebelosa
Encefalomielitis (encefalitis límbica, encefalitis del tronco encefálico, mielitis)
Opsoclono-mioclono
Síndromes paraneoplásicos visuales
Retinopatía asociada a cáncer
Retinopatía asociada a melanoma
Neuritis óptica
Síndromes paraneoplásicos de la médula espinal
Síndrome del hombre rígido
Mielopatía necrosante
Síndromes de la motoneurona (esclerosis lateral amiotrófica, neuronopatía motora subaguda)
Síndromes paraneoplásicos del sistema nervioso periférico
Neuronopatía sensitiva paraneoplásica
Polirradiculoneuropatía aguda (síndrome de Guillain-Barré)
Neuritis braquial
Vasculitis nerviosa y muscular
Neuropatía periférica sensitivomotora subaguda o crónica
Neuropatías sensitivomotoras asociadas a discrasias de células plasmáticas
Neuropatía autónoma
Neuromiotonía
Síndromes paraneoplásicos de la unión neuromuscular
Síndrome miasténico de Lambert-Eaton
Miastenia grave
Síndromes paraneoplásicos musculares
Polimiositis/dermatomiositis
Miopatía necrosante aguda
Miopatía carcinoide
Miopatía caquéctica

4. Mala respuesta al tratamiento antitumoral, la inmunodepresión con IGIV o la plasmaféresis.

Encefalomielitis paraneoplásica

1. La encefalomielitis paraneoplásica es un síndrome neurológico específico que depende de la localización predominante de la inflamación (encefalitis cortical, encefalitis límbica, encefalitis del tronco encefálico o cerebelitis).

2. Frecuentemente asociada a neuronopatía sensitiva subaguda, mielitis y distonía neurovegetativa.
3. La encefalitis límbica se caracteriza por confusión subaguda, amnesia, síntomas psiquiátricos y crisis epilépticas.
4. La anatomía patológica se caracteriza por un infiltrado inflamatorio perivascular y pérdida neuronal.
5. A veces la RM puede revelar un aumento de la señal ponderada en T_2 en la zona afectada.
6. Normalmente asociada a CMCP (anti-Hu, anti-CV2, anti-CRMP 5), cáncer de testículos (anti-Ma2) y diversos tumores (anti-Ma1).
7. Algunos pacientes responden al tratamiento del cáncer. Respuestas infrecuentes a la inmunodepresión.
8. Los anticuerpos contra los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) están asociados a encefalitis límbica grave con encefalopatía y síntomas psiquiátricos. Varias neoplasias subyacentes se han relacionado con esta afectación, especialmente los teratomas de ovario. La extirpación del tumor subyacente puede llevar a una mejoría considerable.

TABLA 6-3 **Anticuerpos asociados a síndromes paraneoplásicos neurológicos**

Anticuerpo	Cáncer asociado	Síndrome
Anti-Hu	CMCP, otros	Encefalitis focal, mielitis, encefalomielitis, neuronopatía sensitiva, neuropatía periférica
Anti-Yo	Ginecológicos, mama	Degeneración cerebelosa
Anti-Ri	Mama, ginecológicos, CMCP	Ataxia cerebelosa, opsoclono, encefalitis del tronco encefálico
Anti-Tr	Linfoma de Hodgkin	Degeneración cerebelosa
Anti-CV2 o anti-CRMP1-5	CMCP, otros	Encefalitis focal, mielitis, encefalomielitis, degeneración cerebelosa, neuropatía periférica
Proteínas anti-Ma[a]	Tumores testiculares de células germinales y otras neoplasias	Encefalitis límbica, encefalitis del tronco encefálico, degeneración cerebelosa
Anti-NMDA	Teratoma ovárico	Encefalitis límbica
Antianfifisina	Mama, CMCP	Síndrome del hombre rígido, encefalomielitis
Anti-VGKC[b]	Timoma, otros	Neuromiotonía, encefalitis límbica
Anti-VGCC[b]	CMCP	SMLE, degeneración cerebelosa
Contra el receptor de acetilcolina[b]	Timoma	Miastenia grave

CMCP, cáncer microcítico de pulmón; SMLE, síndrome miasténico de Lambert-Eaton.
[a]Anticuerpos anti-Ma2 (que también se denominan anticuerpos anti-Ta) normalmente asociados a encefalitis límbica y del tronco encefálico y a tumores de células germinales. Anticuerpos dirigidos contra Ma1 normalmente asociados a encefalitis del tronco encefálico, degeneración cerebelosa y varios tipos de cáncer (pulmón, mama, ovario, etc.).
[b]Estos anticuerpos también se detectan en el tipo no paraneoplásico del síndrome.

Opsoclono-mioclono

1. Opsoclono, mioclono, ataxia subagudos.
2. Normalmente asociado a neuroblastoma en el niño; cáncer de mama, CMCP en el adulto.
3. Anti-Ri (cáncer de mama y ginecológico), anti-Hu, anti-Yo, anti-Ma2.
4. Puede responder al tratamiento del tumor, corticoesteroides e IGIV. Mejor pronóstico en el niño.

Síndromes paraneoplásicos oculares

Retinopatía asociada a carcinoma

1. La retinopatía asociada a carcinoma es la aparición a medio plazo de episodios de oscurecimiento de la vista, fotosensibilidad, ceguera nocturna, visión defectuosa de los colores y deslumbramiento causado por la luz.
2. La exploración pone de manifiesto la reducción de la agudeza visual, visión defectuosa de los colores, escotomas y arteriolas retinianas atenuadas.
3. La electrorretinografía (ERG) revela reducción o aplanamiento de las respuestas fotópicas y escotópicas, que es compatible con disfunción de los conos y bastones fotorreceptores.
4. Normalmente precede al diagnóstico del cáncer subyacente (CMCP).
5. El suero puede contener anticuerpos contra los antígenos de los fotorreceptores retinianos como la recoverina.
6. Pronóstico malo. Informes anecdóticos de mejoría con corticoesteroides, plasmaféresis e IGIV.

Retinopatía asociada a melanoma

1. La retinopatía asociada a melanoma afecta a los pacientes con melanoma.
2. Los síntomas iniciales en estos pacientes son fotopsias y pérdida progresiva de la visión.
3. La ERG revela una notable reducción de la onda B en presencia de una onda A normal adaptada a la oscuridad.
4. El suero contiene anticuerpos contra las células bipolares de la retina.
5. La respuesta al tratamiento suele ser mala.

Neuritis óptica

Normalmente asociada a encefalomielitis paraneoplásica, pero en ocasiones puede ser el único signo.

Síndromes paraneoplásicos de la médula espinal

Síndrome del hombre rígido

1. Se caracteriza por rigidez de la musculatura axial y por espasmos dolorosos.
2. La electromiografía (EMG) revela actividad continua de la unidad motora, que mejora con diazepam.
3. Asociado a anticuerpos contra las sinapsis de ácido γ-aminobutírico (GABA)-glicina; presinápticos (anti-GABA, antianfifisina); postsinápticos (contra la gefirina).
4. Asociado a cáncer de mama, pulmón y colon, además de a enfermedad de Hodgkin.
5. Puede responder al tratamiento del tumor subyacente, a los corticoesteroides, al diazepam y a otros fármacos que mejoran la transmisión gabérgica (baclofeno, valproato sódico y vigabatrina). La función de las IGIV y la plasmaféresis no está clara.

Mielitis (normalmente parte de la encefalomielitis paraneoplásica)

1. Mielopatía necrosante aguda.
   a. Mielopatía aguda o subaguda que tiene como resultado la muerte.
   b. Asociada a linfoma y cáncer de pulmón.
   c. No se conoce ningún tratamiento.
2. Esclerosis lateral amiotrófica.
   a. Asociación con cáncer polémica.
   b. Posiblemente asociada a linfoma, cáncer de mama y CMCP.
3. Neuronopatía motora subaguda.
   a. Debilidad a medio plazo de la motoneurona inferior, que normalmente afecta a las extremidades inferiores.
   b. Asociada a enfermedad de Hodgkin y LNH.
   c. Mejora espontáneamente.
   d. Ningún tratamiento específico, excepto fisioterapia.

Síndromes paraneoplásicos de los ganglios de las raíces posteriores y el nervio

Neuronopatía sensitiva subaguda

1. Pérdida sensitiva de instauración subaguda, con frecuencia asociada a parestesias y disestesias dolorosas.

2. Todas las modalidades sensitivas están afectadas. Puede ser asimétrica.
3. Con frecuencia los pacientes padecen ataxia sensitiva y seudoatetosis.
4. Los estudios de conducción nerviosa ponen de manifiesto baja amplitud o ausencia de los potenciales de acción sensitivos, con potenciales motores y ondas F normales.
5. A menudo asociada a encefalomielitis y distonía neurovegetativa.
6. Asociada a CMCP y anticuerpos anti-Hu.
7. La anatomía patológica revela inflamación del ganglio de la raíz posterior y pérdida neuronal.
8. Respuesta esporádica a los corticoesteroides y al tratamiento del tumor subyacente. La respuesta a otros tipos de inmunodepresión es mala.

Neuropatías periféricas

Neuropatía axónica o desmielinizante subaguda

1. Difíciles de diferenciar de las neuropatías provocadas por causas nutricionales y metabólicas y por quimioterapia.
2. Algunas neuropatías aparecen antes o en el momento del diagnóstico del cáncer.
3. Pueden responder a los corticoesteroides o a IGIV.

Vasculitis de nervio periférico y músculo

1. Mononeuritis múltiple o polineuropatía sensitivomotora simétrica o asimétrica dolorosa.
2. Asociada a CMCP y LNH.
3. Normalmente, la velocidad de sedimentación globular y las concentraciones de proteínas en el LCR son mayores de lo normal.
4. La biopsia de nervio revela un infiltrado inflamatorio intraparietal y perivascular, normalmente sin vasculitis necrosante. La biopsia de músculo también puede revelar vasculitis.
5. Puede responder al tratamiento del tumor y a la inmunodepresión (corticoesteroides, ciclofosfamida).

Neuropatías periféricas de las gammapatías monoclonales

Asociadas a mieloma múltiple, mieloma osteoesclerótico, macroglobulinemia de Waldenström, LNH de células B, leucemia linfocítica crónica (v. cap. 9).

Mieloma múltiple

1. Del 5 % al 10 % de los pacientes con mieloma múltiple padecen neuropatía

sintomática; una tercera parte presenta indicios electrofisiológicos de neuropatía.

2. Los pacientes pueden desarrollar neuropatía axónica sensitivomotora leve, neuropatía sensitiva pura, neuropatía desmielinizante subaguda o crónica, o neuropatía amiloidea.

3. A menudo, el tratamiento del mieloma no mejora la neuropatía.

Mieloma osteoesclerótico

1. Más del 50 % de los pacientes presentan polineuropatía desmielinizante crónica con predominio motor.

2. Puede formar parte del síndrome POEMS (polineuropatía [P], organomegalia [O], endocrinopatía [E], componente M [M] y alteraciones cutáneas [S, *skin])*.

3. A menudo, el tratamiento de las lesiones escleróticas lleva a una mejora de la neuropatía.

Macroglobulinemia de Waldenström

1. Del 5 % al 10 % de los pacientes tiene una neuropatía como consecuencia de la presencia de proteína M de tipo IgM contra la glucoproteína asociada a la mielina (MAG, *myelin-associated glycoprotein)* o distintos gangliósidos.

2. Polineuropatía sensitivomotora simétrica; afectación predominante de las fibras sensitivas grandes.

3. Los estudios de conducción nerviosa revelan unas velocidades de conducción lentas y unas latencias sensitivas y motoras distales prolongadas que son compatibles con neuropatía desmielinizante.

4. El tratamiento comprende quimioterapia para la macroglobulinemia de Waldenström subyacente (clorambucilo, ciclofosfamida, fludarabina) e IGIV o plasmaféresis.

Síndrome de Guillain-Barré y plexopatía braquial

1. Asociado a enfermedad de Hodgkin y LNH.

2. Clínicamente idéntico al síndrome de Guillain-Barré (SGB) y la plexopatía braquial por causas no neoplásicas.

3. Responde a los tratamientos habituales para el SGB (IGIV, plasmaféresis) y la plexopatía braquial (corticoesteroides).

Neuromiotonía (síndrome de Isaacs)

1. Provocada por autoanticuerpos contra los canales de potasio dependientes de voltaje que aumentan la liberación de acetilcolina y prolongan el potencial de acción, lo que se traduce en una actividad espontánea y continua de las fibras musculares.

2. Los pacientes experimentan calambres, debilidad muscular, hipertrofia muscular,

sudación excesiva.

3. La EMG pone de manifiesto fibrilaciones, fasciculaciones y descargas continuas.

4. Asociada a timoma, enfermedad de Hodgkin, CMCP, plasmocitoma.

5. La fenitoína, la carbamazepina y la plasmaféresis producen alivio sintomático.

Neuropatía autónoma

1. Normalmente asociada a encefalomielitis paraneoplásica.

2. Asociada a CMCP (anticuerpos anti-Hu), enfermedad de Hodgkin, LNH, tumor carcinoide de pulmón, cáncer de páncreas y de testículos.

3. Hipotensión arterial ortostática, xerostomía, disfunción eréctil, disfunción esfinteriana, discinesia esofágica e intestinal, y disritmia cardíaca.

Síndromes paraneoplásicos de la unión neuromuscular

Síndrome miasténico de Lambert-Eaton

1. Provocado por anticuerpos contra los VGCC presinápticos que reducen la liberación de acetilcolina de la terminal motora presináptica.

2. Del 50 % al 70 % de los pacientes tiene cáncer subyacente, normalmente CMCP.

3. Los síntomas neurológicos suelen preceder al diagnóstico de cáncer o coincidir con él.

4. Los síntomas comprenden cansancio, debilidad de las piernas, dolores musculares y parestesias vagas.

5. Son frecuentes la xerostomía y otros síntomas neurovegetativos.

6. Por lo general, los síntomas del SNC son leves y pasajeros (normalmente diplopía).

7. La exploración revela debilidad de los músculos proximales, ausencia de reflejos, respuestas fotomotoras lentas y, a veces, ptosis.

8. El ejercicio breve puede potenciar los reflejos y mejorar la resistencia de manera transitoria.

9. Los estudios de conducción nerviosa revelan un potencial de acción muscular compuesto de baja amplitud.

- **a.** A bajas frecuencias de estimulación nerviosa repetitiva (2-5 Hz), se observa una respuesta decreciente de más del 10 %.
- **b.** A altas frecuencias (20 Hz o más), tiene lugar la facilitación (más del 100 %).
- **c.** La contracción muscular máxima comporta un incremento de la amplitud del potencial de acción muscular compuesto.
- **d.** Una facilitación de más del 100 % en múltiples músculos o de más del 400 % en un único músculo es indicativa de SMLE.
- **e.** La presencia de anticuerpos contra los VGCC de tipo P/Q también es diagnóstica

de SMLE.

f. El tratamiento consiste en terapia contra el cáncer subyacente; también pueden ser útiles la 3,4-diaminopridina, la piridostigmina y la inmunodepresión con IGIV, la plasmaféresis, la prednisona o la azatioprina.

10. Puede haber degeneración cerebelosa con ataxia asociada.

Miastenia grave

1. El 10 % de los pacientes con miastenia grave tiene un timoma; una tercera parte de los pacientes con timoma desarrolla miastenia.

2. Los pacientes tienen anticuerpos contra la titina y el receptor de acetilcolina.

3. El tratamiento consiste en la extirpación del timoma, anticolinesterásicos e inmunodepresión.

Síndromes paraneoplásicos musculares

Polimiositis/dermatomiositis

1. La polimiositis está causada por mecanismos citotóxicos celulares; la dermatomiositis, por una vasculopatía humoral.

2. La polimiositis puede estar asociada a enfermedad del injerto contra el huésped.

3. La asociación del cáncer con la polimiositis es objeto de controversia.

4. Aproximadamente el 10 % de los pacientes con dermatomiositis tiene un cáncer subyacente.

5. Cáncer de ovario y de mama en la mujer; cáncer de pulmón y digestivo en el varón.

6. El síntoma inicial en estos pacientes es debilidad de instauración subaguda de los músculos proximales (especialmente los músculos flexores del cuello, faríngeos y respiratorios). En la dermatomiositis, puede haber coloración violácea de los párpados (exantema heliotropo) con edema, y lesiones eritematosas y escamosas en los nudillos.

7. La concentración de creatina cinasa en el suero es superior a la normal. La EMG pone de manifiesto alteraciones miopáticas.

8. La evolución de la miositis es independiente del cáncer subyacente.

9. El tratamiento del tumor puede mejorar o no el síndrome neurológico. Los corticoesteroides, los inmunodepresores y las IGIV son útiles en ocasiones.

Miopatía necrosante aguda

1. Miopatía de progresión rápida que lleva a la muerte en cuestión de semanas.

Infrecuente.

2. Asociada a numerosas neoplasias, especialmente el CMCP.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DEL TRATAMIENTO CONTRA EL CÁNCER

Quimioterapia

Introducción

1. Las complicaciones neurológicas de la quimioterapia pueden afectar al SNC y al SNP.
2. Pueden ser el factor que limite la dosis en muchos casos.
3. Con frecuencia la neurotoxicidad es mayor cuando la quimioterapia se asocia a RT.
4. Son muy frecuentes en los pacientes que se someten a tratamiento.

Fisiopatología

Provoca síntomas mediante distintos mecanismos, pero principalmente debido a una lesión tóxica directa del sistema nervioso.

Pronóstico

Normalmente bueno, la mayoría de los síntomas se estabiliza o mejora tras la interrupción de la administración del fármaco.

Diagnóstico

Localización. Lesión en cualquier lugar de SNC según el fármaco.

Presentación clínica

1. Los síntomas neurológicos dependen del fármaco y de la vía de administración.
2. Encefalopatía aguda: ifosfamida, procarbazina, 5-fluorouracilo (5-FU), metotrexato (dosis elevadas), cisplatino, citarabina, interferones, interleucina 2 y corticoesteroides.
3. Crisis epilépticas: busulfano (dosis elevadas), ifosfamida e interferón.
4. Vasculopatía y accidente cerebrovascular: metotrexato en dosis elevadas, asparaginasa y bevacizumab.
5. Encefalopatía crónica: metotrexato, citarabina e interferón.
6. El síndrome de encefalopatía posterior reversible está asociado a diversos fármacos, especialmente los dirigidos a VEGF, como el bevacizumab.
7. El metotrexato y la citarabina aumentan el riesgo de leucoencefalopatía cuando se administran con RT.

8. Disfunción cerebelosa: citarabina (dosis elevadas), 5-FU, ifosfamida.
9. Neuropatías craneales: cisplatino, vincristina.
10. Mielopatía/meningitis: metotrexato intratecal, citarabina y tiotepa.
11. Neuropatía periférica: cisplatino, oxaliplatino, alcaloides de la vinca, paclitaxel, docetaxel, talidomida y bortezomib.
12. Miopatía: corticoesteroides.

Pruebas diagnósticas. Puede que sean necesarios RM, EMG/ECN (estudios de conducción nerviosa), electroencefalograma (EEG) y análisis de sangre habituales según los síntomas.

Patología. Depende del fármaco y de los síntomas, pero suele diagnosticarse basándose en los signos y síntomas.

Diagnóstico diferencial. Trastornos paraneoplásicos, metástasis, encefalopatía metabólica y toxicidad por radiación.

Tratamiento

1. Normalmente es necesario suspender la quimioterapia.
2. Tratamiento complementario.
3. Gabapentina, pregabalina, duloxetina y antidepresivos tricíclicos para el dolor neuropático.
4. Los complementos vitamínicos pueden ser de ayuda.

Radioterapia

Introducción

1. La RT puede afectar al sistema nervioso: *a)* mediante la lesión directa de las estructuras neurales incluidas en la puerta de entrada de la radiación, o *b)* mediante la lesión indirecta de los vasos sanguíneos o los órganos endocrinos necesarios para el funcionamiento del sistema nervioso o mediante la generación de tumores.
2. Habitualmente, las complicaciones de la RT se dividen en reacciones agudas (horas a días), diferidas (2 semanas a 4 meses) y tardías (4 meses a varios años).
3. Muy frecuentes en los pacientes tratados y aumentan conforme aumenta la duración de la supervivencia.

Fisiopatología

1. Lesión de la neuroglia, las neuronas, los vasos sanguíneos y las células madre.
2. La neurotoxicidad depende de la dosis total, el volumen de la fracción, la duración del tratamiento y el volumen total del sistema nervioso afectado, además de la duración de la supervivencia, los factores comórbidos (diabetes, hipertensión arterial, edad avanzada) y la quimioterapia concurrente.

Pronóstico

Generalmente malo puesto que son procesos irreversibles.

Diagnóstico

Normalmente está claro a partir de la anamnesis, pero hay que repetir las pruebas de imagen para descartar un tumor recurrente y, en el caso de la necrosis por radiación, puede que sea necesaria una biopsia o la resección.

Tratamiento

1. Tratamiento complementario con corticoesteroides.
2. Puede requerir cirugía en el caso de tumores y necrosis por radiación.
3. Hay indicios incipientes de que el bevacizumab puede ser útil.
4. Hay informes anecdóticos de que la anticoagulación y el oxígeno hiperbárico tienen efectos beneficiosos, pero su eficacia no está probada.

Secuelas de la radioterapia en el cerebro

1. Reacciones agudas.
    a. Pueden aparecer cuando se administran grandes fracciones de radiación (normalmente por encima de 300 cGy) a pacientes con edema cerebral y PIC elevada.
    b. Unas horas después de la RT, los pacientes presentan indicios de aumento de la PIC con cefalea, náuseas, vómitos, somnolencia y reagudización de los signos y síntomas provocados por la lesión. Excepcionalmente puede aparecer una hernia cerebral y la muerte.
    c. Normalmente responden a los corticoesteroides y, si fuera necesario, al manitol y los diuréticos.
    d. A menudo, pueden evitarse administrando corticoesteroides antes de iniciar la RT y empezando la RT con fracciones de 200 cGy o menos si los pacientes presentan grandes volúmenes de edema.
2. Reacciones adversas precoces.

a. Varias semanas a varios meses después de la RT.

b. Posiblemente relacionadas con la desmielinización transitoria que tiene lugar como consecuencia de la lesión de los oligodendrocitos.

c. Se caracterizan por somnolencia, cefalea, náuseas, vómitos, fiebre, reagudización de los déficits neurológicos y deterioro transitorio de la función cognitiva.

d. Cuando se irradia la fosa posterior, pueden aparecer ataxia, disartria, diplopía y nistagmo.

e. Los datos obtenidos en la RM y la TC suelen ser normales.

f. Los corticoesteroides pueden ser útiles, pero la mayoría de los pacientes se recupera de forma espontánea al cabo de 6 a 8 semanas. Muy excepcionalmente, la afectación puede ser progresiva y tener como resultado la muerte.

g. La identificación de la reacción precoz es importante porque suele ser transitoria, y la aparición de nuevos síntomas en ese momento no necesariamente indica el fracaso del tratamiento o la necesidad de modificarlo.

3. Reacción adversa tardía.

a. Aparece meses a años después de la RT y afecta a la sustancia blanca más que a la gris.

b. La etiología se desconoce, pero las hipótesis comprenden:

1) Lesión de vasos pequeños y medios, y necrosis hística debido a isquemia.

2) Lesión por radiación de los neurogliocitos, especialmente los oligodendrocitos, que lleva a desmielinización.

3) Lesión de las células madre neurales.

4) Lesión autoinmunitaria.

c. Se reconocen varios síndromes.

4. Leucoencefalopatía.

a. Los síntomas iniciales de la encefalopatía tardía (leucoencefalopatía) son demencia progresiva, apatía, alteraciones de la marcha e incontinencia urinaria. La RM pone de manifiesto atrofia cerebral y alteraciones de la sustancia blanca sin tumor recurrente ni necrosis por radiación.

b. Los síntomas aparecen de 6 a 36 meses o más después del tratamiento. Las fracciones diarias grandes elevan el riesgo.

c. La hidrocefalia comunicante puede deberse a la obliteración de las granulaciones aracnoideas causada por la radiación. Algunos pacientes mejoran tras una derivación ventricular.

5. Necrosis por radiación.

a. Está relacionada con la dosis de radiación, el volumen de la fracción y la duración del tratamiento; normalmente aparece en el campo de radiación.

b. Aparece de 6 meses a varios años (máxima incidencia, a los 18 meses) después

de la RT.

c. La braquirradioterapia intersticial y la radiocirugía están asociadas a un riesgo elevado de necrosis por radiación.

d. También puede aparecer si el cerebro se incluye en el campo de radiación de la neoplasia de cabeza y cuello.

e. Los síntomas son parecidos a los de un tumor recurrente en expansión.

f. Normalmente la RM/TC no pueden diferenciar el tumor recurrente de la necrosis por radiación.

g. La PET, la SPECT con talio/tecnecio y la ERM pueden ayudar a diferenciar el tumor recurrente de la necrosis por radiación.

h. Los corticoesteroides en altas dosis pueden aliviar temporalmente los síntomas.

i. Es posible que sea necesaria la resección quirúrgica de la masa necrótica.

j. Hay indicios incipientes de que el bevacizumab tiene efectos beneficiosos.

Afectación secundaria del cerebro por irradiación

1. Efectos vasculares.

a. Puede aparecer estenosis tanto de los vasos intracraneales como extracraneales al cabo de meses o años de la RT, que se traduce en accidentes isquémicos transitorios y accidentes cerebrovasculares. La anatomía patológica es parecida a la de la aterosclerosis. En general, cuanto mayor es el diámetro del vaso afectado, mayor es la latencia entre la RT y la vasculopatía. El tratamiento es idéntico al de la enfermedad cerebrovascular por aterosclerosis típica. Cuando están afectados los vasos extracraneales, a veces puede ser beneficiosa una endarterectomía, pero la intervención quirúrgica puede ser técnicamente difícil.

b. La microangiopatía también puede complicar la RT.

c. Las alteraciones vasculares son especialmente frecuentes en los niños y tienen predilección por la porción supraclinoidea de la arteria carótida interna. En ocasiones, la oclusión del vaso está asociada a alteraciones del tipo Moya-Moya.

d. La telangiectasia, el Moya-Moya, los cavernomas, las malformaciones angiomatosas y los aneurismas causados por radiación son infrecuentes y pueden provocar hemorragia tardía en el cerebro.

e. Es excepcional que la RT cervical provoque rotura carotídea.

2. Tumores causados por radiación.

a. Infrecuentes. Más frecuentes en los pacientes que han estado expuestos a radiación en la infancia.

b. Normalmente aparecen años o décadas después de la RT. La latencia media es de 17,6 años.

c. Los meningiomas y los sarcomas son los tumores que aparecen con mayor frecuencia en el sistema nervioso, pero también pueden aparecer gliomas y

schwannomas malignos.

d. El riesgo relativo para la aparición de un tumor cerebral fue de 9,5 para los meningiomas, 2,6 para los gliomas, 18,8 para los tumores de la vaina nerviosa y 3,4 para otros tumores.

e. El cuadro clínico y el tratamiento de estos tumores son parecidos a los de los tumores que aparecen antes de la RT, pero con frecuencia son más agresivos.

3. Endocrinopatías.

a. Los trastornos endocrinos pueden ser consecuencia de la irradiación directa de una glándula endocrina (p. ej., irradiación de la glándula tiroidea en pacientes con enfermedad de Hodgkin) o el resultado de la disfunción hipotálamo-hipofisaria debida a irradiación craneal.

b. En el niño, la endocrinopatía más frecuente es la insuficiencia de somatotropina. La insuficiencia de gonadotropina y el hipotiroidismo secundario y terciario son menos frecuentes.

c. En el adulto, la insuficiencia de somatotropina es frecuente, pero casi nunca es sintomática. El 67 % de los varones adultos sufre problemas sexuales, normalmente disminución de la libido e impotencia, durante los 2 años siguientes a la RT. Se cree que estos problemas son el resultado de una insuficiencia de gonadotropina debida a una lesión hipotalámica. El hipotiroidismo y el hipoadrenalismo son menos frecuentes y pueden exigir hormonoterapia restitutiva. También puede darse hiperprolactinemia.

Mielopatía

1. La médula espinal es más sensible a la radiación que el cerebro.

2. La mielopatía semitardía por radiación se traduce en el signo de Lhermitte, una sensación de «descarga eléctrica» súbita que se produce con la flexión del cuello; aparece de varias semanas a 6 meses después del tratamiento de los tumores de cuello o vías respiratorias altas y mejora lentamente al cabo de varios meses.

3. La mielopatía muy tardía por radiación aparece de dos formas distintas:

a. La forma más frecuente aparece de 6 meses a 10 años o más después de la exposición a la RT.

1) La incidencia oscila entre el 0,2 % y el 5 % de los pacientes que reciben dosis de 45 Gy en fracciones de 180-200 cGy en la médula espinal.

2) Se caracteriza por una mielopatía asimétrica que evoluciona durante semanas, meses, o rara vez años, a paraparesia o tetraparesia.

3) Inicialmente síndrome de hemisección medular (Brown-Séquard), finalmente aparece mielopatía simétrica.

4) A veces, la mielopatía se estabiliza y deja al paciente con una debilidad de moderada a intensa.

5) Las pruebas de imagen suelen ser normales, aunque en los estadios agudos puede observarse tumefacción y realce, y en un estadio posterior puede aparecer atrofia.

6) El diagnóstico diferencial comprende compresión epidural de la médula espinal, metástasis intramedulares y la excepcional mielopatía necrótica paraneoplásica.

7) No existe ningún tratamiento eficaz, aunque hay informes anecdóticos de efectos beneficiosos de los corticoesteroides, la anticoagulación y el oxígeno hiperbárico.

b. Una segunda forma de mielopatía tardía por radiación comporta la lesión de las motoneuronas inferiores y aparece especialmente tras la irradiación de la pelvis.

1) La etiología no está clara. Originariamente se consideraba que era el resultado de una lesión de las células del asta anterior, pero la afectación de las raíces nerviosas proximales también es una posibilidad.

2) De 3 meses a 14 años después de la irradiación aparece una paraparesia asimétrica flácida, que afecta tanto a los músculos distales como a los proximales, y que está asociada a atrofia, fasciculaciones y pérdida de reflejos. Normalmente, no hay pérdida sensitiva ni alteraciones esfinterianas, pero a veces pueden ser una complicación tardía. El síndrome suele estabilizarse al cabo de unos meses.

3) Los estudios de conducción nerviosa sensitiva y motora son normales, pero la EMG revela desnervación. A menudo, las proteínas del LCR están elevadas.

4) Las pruebas de imagen de la columna vertebral suelen ser normales, pero las raíces nerviosas pueden aparecer realzadas.

5) El diagnóstico diferencial comprende la plexopatía por radiación, las ML, el SGB, la leucemia mieloide aguda y la neuronopatía motora subaguda paraneoplásica.

6) No se dispone de ningún tratamiento eficaz.

Neuropatía craneal

1. Infrecuente (menos del 1 % de los pacientes).

2. Tras la irradiación del ojo o el cerebro, puede aparecer pérdida de visión. Está causada por un «síndrome de queratoconjuntivitis seca» provocado por la radiación, glaucoma, cataratas, retinopatía o neuropatía óptica.

3. La neuropatía óptica suele aparecer al cabo de meses a años de la irradiación y alcanza la máxima incidencia a los 12 a 18 meses. Se observan dos síndromes clínicos:

a. Pérdida de visión unilateral o bilateral indolora y progresiva con papiledema o atrofia óptica leve, que a veces puede llevar a ceguera total.

b. Pérdida de visión súbita como consecuencia de una trombosis de la vena o arteria retiniana central.

4. El riesgo de neuropatía óptica puede ser mayor con la administración concurrente de quimioterapia.
5. Puede observarse sordera como resultado de una otitis media y, excepcionalmente, una lesión vascular de los nervios coclear o vestibular.
6. Las lesiones por radiación de otros nervios craneales suelen estar asociadas a altas dosis de irradiación (≥ 6 500 cGy) y son poco frecuentes.

Plexopatía braquial

1. La plexopatía braquial se observa tras la radiación para el cáncer de mama o el linfoma.
2. Puede producirse una reacción semitardía del plexo braquial al cabo de varios meses de la irradiación. Se observa principalmente en mujeres con cáncer de mama y se caracteriza por parestesias en el antebrazo y la mano y, de vez en cuando, dolor, debilidad y atrofia en los músculos de C6 a D1. Normalmente, los síntomas mejoran a lo largo de varias semanas o meses. Las pruebas de conducción nerviosa revelan enlentecimiento segmentario.
3. La plexopatía muy tardía por radiación que afecta al plexo braquial aparece al cabo de un año o más (media, 40 meses) de la RT con dosis iguales o superiores a 6 000 cGy.
4. Cuadro clínico: hormigueo y adormecimiento de los dedos, debilidad en la mano o el brazo.
5. Normalmente los signos pueden atribuirse al plexo braquial superior (dermatomas C5-C6).
6. Dolor no llamativo en estadios avanzados de la enfermedad.
7. El diagnóstico diferencial comprende tumor infiltrante del plexo braquial (normalmente doloroso) con afectación predominantemente del plexo braquial inferior (dermatomas C7-D1).
8. La EMG revela descargas musculares continuas en más del 50 % de los casos de plexopatía por RT y ausencia de descargas musculares continuas en los casos de cáncer.
9. La RM con contraste puede ayudar a diferenciar la fibrosis por radiación de la infiltración tumoral.
10. A veces es necesaria la exploración quirúrgica del plexo braquial para realizar el diagnóstico.
11. No hay ningún tratamiento específico; informes anecdóticos de mejoría con anticoagulación.

Plexopatía lumbosacra

1. La plexopatía lumbosacra diferida, generalmente transitoria, es infrecuente. Por lo general, aparece al cabo de varios meses (media, 4 meses) de la RT. El síntoma inicial

son parestesias bilaterales distales de las extremidades inferiores. La exploración neurológica suele ser normal. Mejoría al cabo de 3 a 6 meses.

2. El cuadro clínico de la plexopatía lumbosacra muy tardía es parecido al de la plexopatía braquial. Esta afectación aparece al cabo de 1 a 30 años (media, 5 años) de la irradiación. El paciente puede estabilizarse al cabo de varios meses o años. Suele presentarse debilidad asimétrica de una o ambas piernas, con pérdida sensitiva menos acentuada. Con frecuencia está afectado el pie. El dolor suele ser leve o inexistente. Pueden observarse miocimias en la EMG. La evolución habitual de la enfermedad suele ser una progresión gradual, aunque algunos pacientes pueden estabilizarse al cabo de varios meses o años.
3. No hay ningún tratamiento específico; hay informes anecdóticos de mejoría con anticoagulación.

Trasplante de células madre hematopoyéticas

Introducción

1. El trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) se utiliza cada vez más para tratar a los enfermos de cáncer.
2. En el TCMH alógeno se obtienen células madre de médula ósea o sangre periférica de donantes con HLA compatible y se infunden en el paciente tras la administración de quimioterapia y RT en altas dosis para tratar la neoplasia subyacente.
3. En el TCMH autólogo se obtienen células madre de médula ósea o sangre periférica del propio paciente, que luego vuelven a infundirse en el paciente tras la administración de quimioterapia y RT en altas dosis.
4. Las complicaciones neurológicas son frecuentes, especialmente la encefalopatía, las infecciones del SNC y los trastornos cerebrovasculares. Son más frecuentes con el TCMH alógeno.

Fisiopatología

1. La quimioterapia y la RT en altas dosis se traducen en:
   - **a.** Inmunodepresión e infección.
   - **b.** Lesión orgánica y encefalopatía metabólica.
   - **c.** Lesión vascular y complicaciones cerebrovasculares.
   - **d.** Neurotoxicidad directa.
2. La enfermedad del injerto contra el huésped en el TCMH alógeno se traduce en trastornos autoinmunitarios como la miastenia grave, la polimiositis y la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

Pronóstico

Los pacientes que reciben un TCMH y desarrollan complicaciones neurológicas suelen tener peor pronóstico.

Diagnóstico

Presentación clínica

1. Encefalopatía tóxica/metabólica.
2. Infecciones del SNC.
3. Crisis epilépticas.
4. Complicaciones cerebrovasculares (hemorragias debidas a trombocitopenia, trombosis debida a estado hipercoagulable).
5. Complicaciones de la quimioterapia, la RT y los fármacos inmunodepresores.
6. Miastenia grave asociada a enfermedad del injerto contra el huésped, polimiositis y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

Pruebas diagnósticas. Análisis de sangre, pruebas de neuroimagen, punción lumbar, EEG y ECN según los síntomas.

Diagnóstico diferencial. Frecuentemente es complejo y varía según la complicación específica.

Tratamiento

1. Varía según la complicación específica.
2. Las complicaciones asociadas a la enfermedad del injerto contra el huésped se tratan con inmunodepresión.

Bibliografía

Antoine JC, Camdessanche JP. Peripheral nervous system involvement in patients with cancer. *Lancet Neurol.* 2007;6:75–86.

Brem SS, Bierman PJ, Black P, et al. Central nervous system cancers. *J Natl Compr Canc Netw.* 2008;6(5):456–504.

CBTRUS. *Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States, 2000–2004.* Central Brain Tumor Registry of the United States; 2008.

Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurology.* 2008; 7(4):327–340.

DeAngelis LM, Posner JB. *Neurological Complications of Cancer.* 2nd ed. New York:

Oxford University Press; 2008.
Dietrich J, Wen PY. Neurologic complications of cancer therapy. In: Schiff D, Kesari S, Wen PY, eds. *Cancer Neurology in Clinical Practice.* 2nd ed. Totowa, NJ: Humana Press; 2007, 287–326.
Drappatz J, Batchelor TT. Leptomeningeal neoplasms. *Curr Treat Options Neurol.* 2007;9(4): 283–293.
Drappatz J, Schiff D, Kesari S, Norden AD, Wen PY. Medical management of brain tumor patients. *Neurologic Clin.* 2007;25:1035–1071.
Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, et al. Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin.* 2007;25:867–890.
Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM, et al. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes Dev.* 2007;21:2683–2710.
Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameters: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. *Neurology.* 2000;54:1886–1893.
Louis DN, Ohgaki, H, Wiestler, OD, et al. *The 2007 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System.* Lyon, France: IARC Press; 2007.
Mehta M, Chang SM, Vogelbaum M, et al. *Principles and Practices of Neuro-Oncology: A Multidisciplinary Approach.* Demos Medical Publishing (in press).
Mohile NA, Abrey LE. Primary central nervous system lymphoma. *Neurol Clin.* 2007;25(4):1193–1207.
Schiff D, Kesari S, Wen PY, eds. *Cancer Neurology in Clinical Practice.* 2nd ed. Totowa, NJ: Humana Press; 2007.
Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *New Engl J Med.* 2008;359:492–507.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y OTRAS ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES

Maria K. Houtchens y David M. Dawson

7

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Introducción

1. La esclerosis múltiple (EM) es la afección neurológica discapacitante más frecuente del adulto joven en Europa, Estados Unidos y Canadá. Se identificó por primera vez como enfermedad a finales del siglo XIX. La primera descripción de «esclerosis diseminada» se remonta a 1835 y se atribuye al neurólogo francés Cruvellhier. En el Hospital Salpetriére de París (Francia), Jean Martin Charcot describió la ataxia y las alteraciones oculomotoras que se observan a menudo en los pacientes jóvenes. Los datos anatomopatológicos obtenidos en la autopsia se describieron en las primeras décadas del siglo XX,y actualmente se conocen bien.

2. La causa de la EM se desconoce. Las teorías sobre su etiología reflejan conceptos que gozaron de popularidad en distintas épocas. A menudo, las lesiones de la EM se observan cerca de pequeñas vénulas, y en una época se pensó que la trombosis de estas venas era importante. Algunos creían que el estrés tenía importancia, lo que reflejaba las ideas del movimiento psicosomático de hace varias décadas. La búsqueda de virus en forma de microorganismos infecciosos intactos o de fragmentos de ADN ha persistido sin éxito durante muchas décadas. Es posible que el virus de Epstein-Bar (VEB) desempeñe una función específica en la EM: los estudios han observado que los anticuerpos contra las proteínas víricas, los antígenos nucleares de Epstein-Barr, los antígenos de la cápside del virus y los valores de antígenos de difusión temprana están considerablemente elevados en las personas con EM. Un estudio observó que las personas con las concentraciones más elevadas de anticuerpos contra el VEB tenían una probabilidad 33 veces mayor de padecer EM que las personas que presentaban las concentraciones más bajas. No está claro si existe una asociación causal o temporal entre la infección por un patógeno específico y la aparición de la EM. En las últimas décadas, se ha determinado claramente que la predisposición genética es un factor importante. En la actualidad, la EM se define como *una enfermedad autoinmunitaria del SNC que tiene su origen en las células T y que está desencadenada por agentes exógenos desconocidos, como virus o bacterias, en personas con antecedentes genéticos específicos*.

3. En la mayoría de los pacientes, la EM es una enfermedad crónica. En el 85 % de los pacientes empieza con una lesión inflamatoria focal del sistema nervioso, que evoluciona durante días y se recupera al cabo de meses. Luego aparecen más lesiones que provocan brotes clínicos, normalmente a razón de uno o dos al año. Los datos obtenidos en la resonancia magnética (RM) han puesto de manifiesto que en realidad las lesiones del cerebro y la médula espinal aparecen a un ritmo mucho más rápido, a menudo con una frecuencia 10 veces mayor a la de los brotes detectados mediante la clínica. Al cabo de varios años (o incluso décadas), la mayoría de los pacientes entra en una fase progresiva lenta de la enfermedad, con una discapacidad creciente. El

deterioro de la marcha, la reducción de la agudeza visual, las parestesias y el dolor, la pérdida del control vesical y los déficits cognitivos dominan el cuadro clínico después de que la fase progresiva haya avanzado más. En los registros amplios de pacientes de Francia y Dinamarca, por ejemplo, se observa que la reducción en la esperanza de vida debida a la EM no es frecuente, pero que la mayoría de los pacientes (75-80 %) están discapacitados y no pueden trabajar a los 65 años.

4. Hay distintas variantes de la EM. Aproximadamente el 10 % de los pacientes padece EM primaria progresiva (EMPP) (es decir, no se detectan brotes y el paciente empeora a un ritmo constante desde el inicio de la enfermedad). Otro 10 % de pacientes presenta la denominada EM benigna, con pocos brotes y sin discapacidad, a pesar de que padecen la enfermedad desde hace muchas décadas. Un pequeño número de pacientes padece EM aguda, con lesiones frecuentes y extensas y una mala recuperación; en este grupo en ocasiones se observa un desenlace fatal.

5. La mayoría de los datos sobre el tratamiento de la EM procede de estudios que excluyen las variantes de la EM e incluyen en cambio la versión más frecuente de la enfermedad, con brotes seguidos en el tiempo de una fase secundaria progresiva. Puesto que las variantes no se han estudiado, a menudo resulta difícil decidir a partir de la clínica si una forma específica de tratamiento es apropiada para un paciente determinado. Las amplias variaciones en la evolución de la enfermedad hacen que sea imprescindible obtener evidencias que avalen el tratamiento a partir de ensayos clínicos diseñados meticulosamente.

Epidemiología

1. La EM es la enfermedad neurológica más frecuente en el adulto joven.

2. La máxima incidencia se alcanza entre los 20 y los 40 años, pero la enfermedad puede aparecer incluso en la infancia o después de los 60 años.

3. En Estados Unidos hay unos 500 000 pacientes con EM y cada año se diagnostican aproximadamente 10 000 nuevos casos.

4. La relación mujer frente a varón es de 7 a 3.

5. Existen zonas de alta incidencia y de incidencia media, y hay lugares en el mundo en que la enfermedad es prácticamente desconocida.

- **a.** La prevalencia disminuye conforme nos acercamos al Ecuador, lo que da lugar a la denominada distribución en «gradiente nortesur» de la EM.
- **b.** Las zonas de alta incidencia comprenden toda Europa, Estados Unidos y Canadá, Nueva Zelanda y el sur de Australia. En estas zonas, la prevalencia es de unos 60 casos por cada 100 000 personas. En Minnesota y en muchos de los estados del noreste de Estados Unidos, una persona de cada 500 padece EM (es decir, una prevalencia de 200/100 000). En general, la EM es más de dos veces más frecuente en el norte que en el sur de Estados Unidos.
- **c.** La procedencia étnica tiene importancia: los residentes en Estados Unidos de

ascendencia japonesa, india estadounidense o del África subsahariana tienen una incidencia de EM mucho menor que las personas de origen irlandés, británico o escandinavo en las mismas circunstancias geográficas.

d. La incidencia de EM entre los afroamericanos es el 25 % de la incidencia de las personas de origen caucásico. No obstante, en esa población de pacientes la enfermedad suele provocar discapacidad con mayor rapidez y ser más resistente a los tratamientos.

6. Si las personas con bajo riesgo étnico y geográfico contraen EM, la enfermedad puede presentar unas manifestaciones clínicas y unos signos atípicos en las pruebas de imagen.

Fisiopatología

1. Los *signos anatomopatológicos distintivos* de la EM son desmielinización e inflamación predominantemente perivenular. La enfermedad grave o avanzada provoca rotura y pérdida axónica y atrofia cortical, que llevan a un proceso de neurodegeneración.

2. Históricamente, la EM se consideraba una enfermedad de la sustancia blanca del cerebro. Los datos recientes han proporcionado indicios de afectación y neurodegeneración primaria de la sustancia gris central y cortical.

3. El mecanismo inmunitario comporta la activación de los linfocitos CD4+ autorreactivos en el sistema inmunitario periférico, que migran al SNC a través de una barrera hematoencefálica (BHE) dañada. Esto se sigue de la reactivación de las células por antígenos de la mielina *in situ,* la activación de los linfocitos B y los macrófagos, y la secreción de citocinas proinflamatorias y anticuerpos.

4. La lesión característica de la EM mide de unos milímetros a un centímetro. Vista en tres dimensiones, a menudo tiene un aspecto ovoide o lineal antes que circular. Ésta es una característica del aspecto en la RM. Hay macrófagos y linfocitos T activados. Las célu las expresan citocinas T cooperadoras (T_H1)como el interferón γ (IFN-γ), el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor)* y la interleucina 2 (IL-2). Las concentraciones de citocinas de la serie T_H2, como la IL-4, la IL-10 y la IL-13, son menores de lo normal. Hay un aumento de las concentraciones de muchos tipos de moléculas proinflamatorias, como las integrinas y otras moléculas de adhesión.

a. *Microscópicamente,* las lesiones ponen de manifiesto destrucción, tumefacción o fragmentación de las vainas de mielina, proliferación de neurogliocitos, destrucción axónica variable (placas nuevas y antiguas) y daño variable de las neuronas, pero una conservación relativamente buena de la estructura de fondo y las lesiones quísticas son infrecuentes.

b. Las lesiones tempranas/agudas (días a semanas) muestran una notable hipercelularidad, infiltración de macrófagos, astrocitosis, inflamación perivenosa con plasmocitos y linfocitos, además de desintegración de la mielina.

c. Las lesiones activas/no agudas (semanas a meses) muestran fagocitos cargados de lípidos con una respuesta inflamatoria mínima en el centro de las lesiones pero importante en los bordes de las lesiones y un aumento de las cifras de macrófagos, linfocitos y plasmocitos.

d. Las placas inactivas crónicas (meses a años) ponen de manifiesto una desmielinización importante (pérdida prácticamente completa de oligodendrocitos), gliosis extensa e hipocelularidad.

e. La diferenciación de las células precursoras comunes a los astrocitos de tipo II y los oligodendrocitos puede dar lugar a la remielinización de las placas. Las placas en fase de remielinización presentan zonas uniformes de mielinización aberrante e incompleta (placas sombreadas).

5. En la biopsia, la autopsia o la RM, las lesiones crónicas con mala recuperación tienen un aspecto de cicatriz vacía en la astroglia. El término *esclerosis múltiple* hace referencia a estas placas o cicatrices pigmentadas tardías.

6. En las zonas desmielinizadas, la transmisión de los impulsos nerviosos está bloqueada y las señales no llegan a su destino.

Genética

1. Si una madre tiene EM, sus hijos tienen una probabilidad del 3 % al 5 % de padecer EM; esto representa como mínimo una probabilidad 20 veces mayor.

2. Si un padre tiene EM, su hijo tiene una probabilidad del 1 % de padecer EM y su hija, del 2 %.

3. El hermano de una persona afectada (incluido un gemelo dicigótico) tiene una probabilidad del 3 % al 4 % de padecer EM.

4. Un gemelo monocigótico tiene una probabilidad del 30 % de padecer EM si se incluyen los gemelos asintomáticos que sólo presentan signos en la RM o el líquido cefalorraquídeo (LCR).

5. La EM está asociada al complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (CMH-II) y tres alelos específicos del haplotipo DR2.

6. Los análisis del genoma a escala real no han revelado la existencia de un *locus* convincente para un «gen de la EM». Es probable que varios genes confieran riesgo mediante el aumento de la reactividad inmunitaria a virus comunes o a componentes antigénicos de la mielina a los que otras personas no son sensibles.

Diagnóstico

1. *Síndrome clínico aislado* (SCA), es decir, neuritis óptica (NO), mielitis transversa (MT) o un síndrome del tronco encefálico como primer episodio de disfunción neurológica. El paciente no cumple los criterios para el diagnóstico de EM. El

síndrome clínico específico depende de la localización de la lesión o lesiones en el cerebro, la médula espinal o los nervios ópticos. Habitualmente, el episodio evoluciona durante varios días, se estabiliza y luego mejora durante días, semanas o rara vez meses. La mejoría puede ser completa o parcial.

2. Los *síntomas iniciales más frecuentes de la EM* comprenden problemas visuales/oculomotores (49 %), paresias/parestesias de las piernas (42 %) y ataxia cerebelosa (24 %). Otros síntomas pueden consistir en alteraciones cognitivas progresivas o súbitas, el fenómeno de Lhermitte (parestesias dolorosas eléctricas causadas por la flexión del cuello), el fenómeno de Uthoff (agravamiento de los síntomas con aumento de la temperatura corporal), dolor neuropático y cansancio.

3. EM clínicamente definida (EMCD): el paciente cumple los criterios de McDonald para el diagnóstico de EM.

4. *Criterios de McDonald* para el diagnóstico de EM (2001-2006).

Un brote con indicios objetivos de enfermedad neurológica, además de un segundo brote, que pueden definirse mediante los criterios de la RM, los signos indicativos de enfermedad en el LCR o unos potenciales evocados alterados. Sensibilidad del 83 % a 1 año y especificidad del 83 % a 3 años para el diagnóstico de EM.

Criterios de McDonald para la RM:

Deben cumplirse como mínimo tres de los siguientes criterios para considerar que existe diseminación en el espacio:

- Una lesión realzada con gadolinio o nueve lesiones hiperintensas en secuencias en T2/FLAIR.
- Una o más lesiones infratentoriales.
- Una o más lesiones yuxtacorticales.
- Tres o más lesiones periventriculares.

Diseminación en el tiempo:

- La RM complementaria a los 3 meses pone de manifiesto realce en una zona nueva.

O

- La RM complementaria a los 6 meses pone de manifiesto una lesión nueva realzada o una lesión nueva en las imágenes en T2.

5. Durante la evolución de la enfermedad, cada brote puede dejar algunos déficits residuales. La acumulación de dichos déficits se traduce en una discapacidad creciente. Tras varios brotes de distintos tipos, un paciente puede presentar problemas comunes «establecidos»:

a. Reducción leve de la visión en un ojo.

b. Movimientos oculares desconjugados, con diplopía.

c. Respuestas plantares extensoras e incapacidad para caminar apoyando los pies como en la marcha atlética.

d. Reducción de la sensación de vibración en las piernas.

e. Necesidad imperiosa de miccionar.

f. Deterioro cognitivo.

6. Los déficits frecuentes en los estadios tardíos comprenden demencia, incapacidad para estar de pie o caminar, dificultad para articular palabras, ataxia, incontinencia y pérdida sensitiva pronunciada en las manos y los pies.

Pruebas diagnósticas

Resonancia magnética

1. En la actualidad, la RM es el método de laboratorio predominante para el diagnóstico de la EM. Las lesiones de la EM suelen detectarse fácilmente y a menudo son características. Las técnicas tradicionales de RM están al alcance de los neurólogos extrahospitalarios y universitarios. En la resonancia:

a. Las lesiones son brillantes en las imágenes ponderadas en T2 y FLAIR *(fluid-attenuated inversion recovery),* lo que indica un contenido de agua mayor de lo normal. Estas secuencias de RM reflejan la carga total de la enfermedad (fig. 7-1 A).

b. Las lesiones suelen ser isodensas en las imágenes ponderadas en T1, lo que indica que el tejido está intacto.

c. Las lesiones pueden ser hipodensas en las imágenes ponderadas en T1, lo que indica ruptura axónica subyacente (agujeros negros) (fig. 7-1 B).

d. Puede haber lesiones en muchas zonas del cerebro, pero lo más habitual es que se encuentren contiguas a los ventrículos laterales, perpendiculares a ellos y en el cuerpo calloso (la mejor manera de visualizarlas es mediante imágenes FLAIR sagitales de la línea media [fig. 7-2]) y en los pedúnculos cerebelosos. Las placas de EM están en contacto directo con la pared ventricular y siguen la ubicación de las pequeñas vénulas. En cambio, las lesiones vasculares pequeñas suelen observarse a varios milímetros de distancia de la pared vascular.

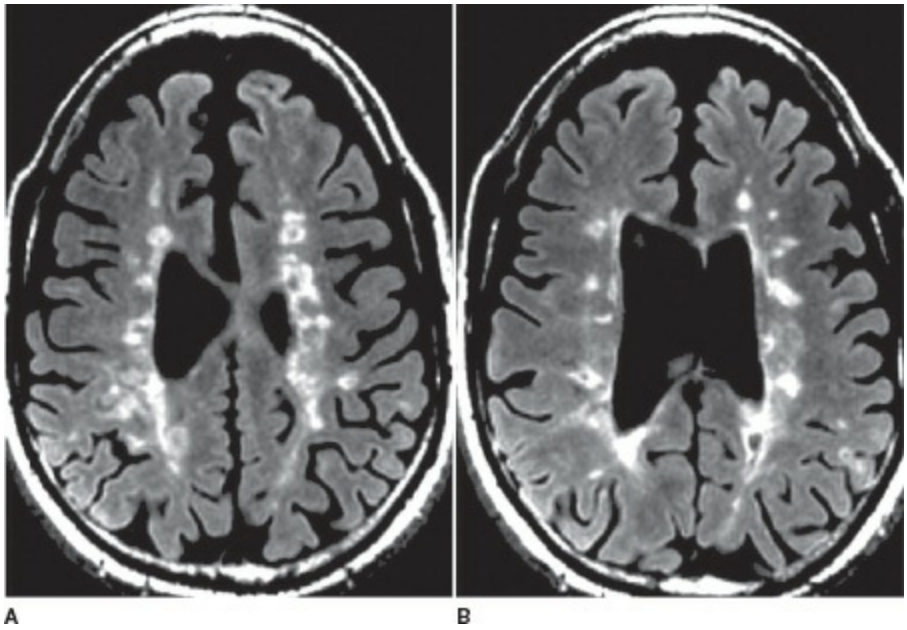


Figura 7-1. A) FLAIR axial. RM de un paciente con EM secundaria progresiva en la que se observan infinidad de lesiones hiperintensas ovoides contiguas a los ventrículos laterales, que afectan a las fibras arqueadas y a la sustancia blanca subcortical. La atrofia cerebral es evidente: los ventrículos laterales están agrandados y el ribete cortical se ha adelgazado. **B)** «Agujeros negros». La secuencia en T1 revela lesiones hipointensas que corresponden a algunas lesiones hiperintensas en la secuencia FLAIR. Son zonas en las que se observa lesión axónica grave en la anatomía patológica. Existe una correlación entre la lesión axónica y la discapacidad neurológica.

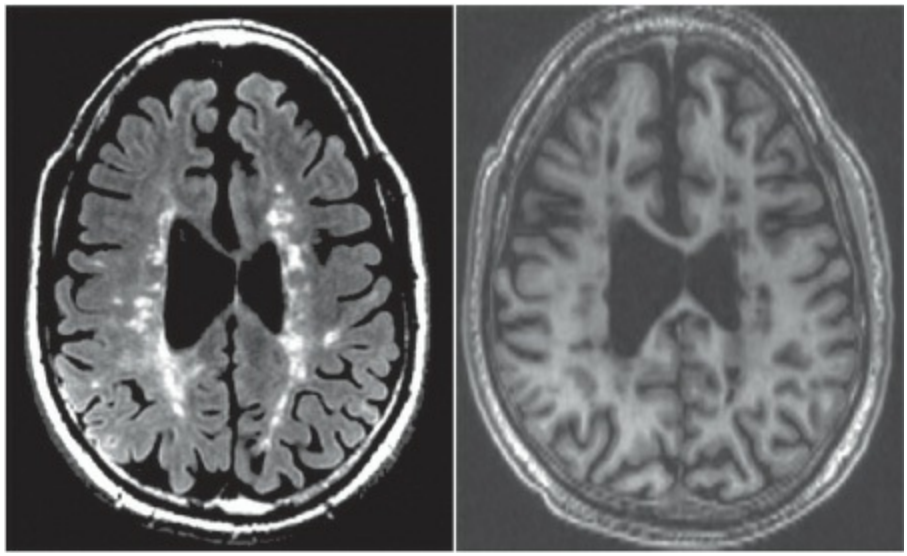


Figura 7-2. FLAIR y T1 sagitales. En la imagen sagital FLAIR se observan los «dedos de Dawson» característicos que corresponden a zonas de desmielinización e inflamación. La atrofia del cuerpo calloso se percibe mejor en la secuencia sagital en T1 antes de la administración de contraste.

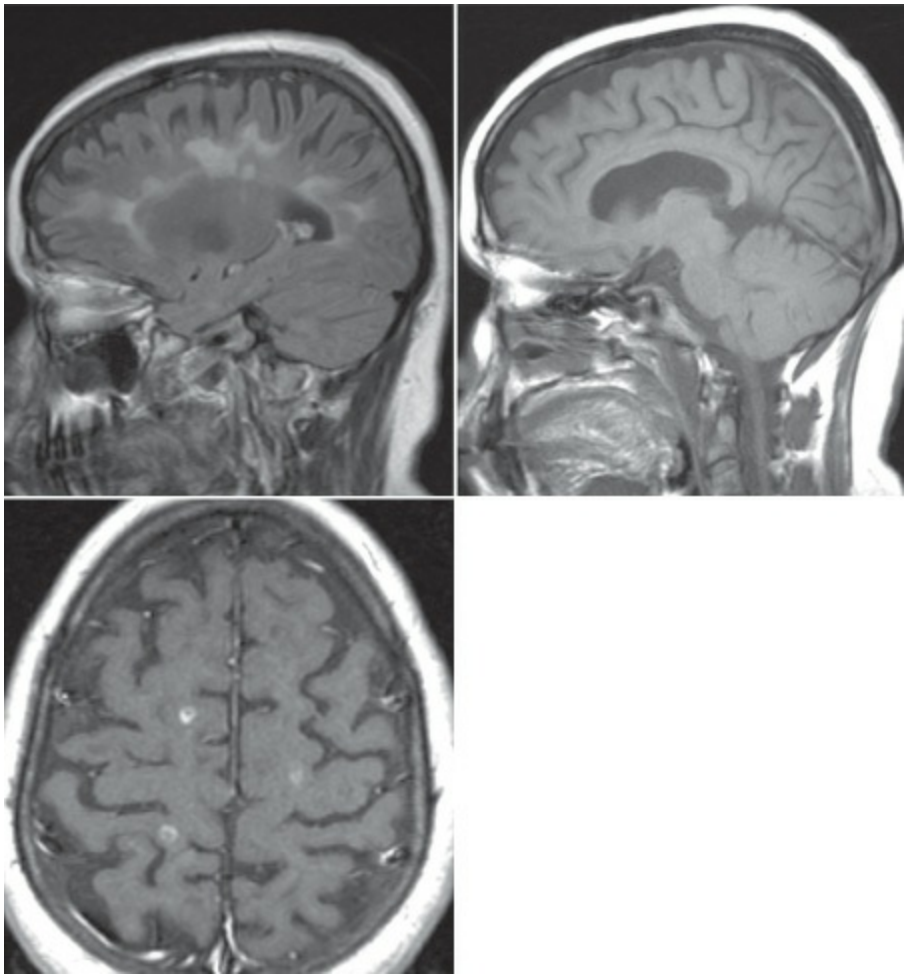


Figura 7-3. En esta secuencia en T1 tras la administración de contraste se observan lesiones de EM «activas». Tienen el aspecto de lesiones con realce difuso o realce parcial en anillo. En la anatomía patológica, corresponden a zonas de alteración de la barrera hematoencefálica.

e. Las lesiones agudas y subagudas (menos de 8 semanas desde su formación) a menudo presentan realce en las secuencias en T1 tras la administración de contraste con gadolinio, lo que indica inflamación, destrucción de la BHE y actividad patológica reciente (fig. 7-3).

f. El tamaño de las lesiones cerebrales oscila entre 5-10 mm y 100 mm o más.

g. Son frecuentes las lesiones en la médula espinal, especialmente en la médula cervical, frente a las vértebras C2 o C3. Suelen afectar a menos de dos segmentos contiguos de la médula espinal y a menos de la mitad del diámetro transversal de la médula.

2. La mayoría de los pacientes con EM presenta datos en la RM que son característicos de esta afección. Algunos pueden tener patrones de lesión atípicos o inespecíficos. Sólo muy rara vez los pacientes con una evolución clínica característica indicativa de EM presentan RM normales. Dichos pacientes plantean grandes dificultades diagnósticas y puede que haya que repetir la resonancia y realizar otras pruebas.

3. En los ensayos clínicos se emplean técnicas de RM no tradicionales que pueden utilizarse en centros de EM especializados para la investigación o la vigilancia de la enfermedad.

a. Medidas de la atrofia cerebral focal y global en el cerebro y la médula espinal: la atrofia se correlaciona con la pérdida axónica y neuronal, y el deterioro físico y cognitivo.

b. Determinación de la concentración de *N*-acetil-aspartato (NAA) mediante espectroscopia por RM: la concentración de NAA, un marcador del metabolismo neuronal y axónico, es menor en las lesiones de la EM y en la sustancia blanca de aspecto normal en el cerebro de los pacientes con EM.

c. Cociente de transferencia de magnetización o imágenes por transferencia de magnetización: alterados en las lesiones más graves con mayor destrucción hística, pueden ser anómalos aunque las secuencias de RM habituales sean normales.

d. La RM funcional (RMf) cuantifica los circuitos de importancia fundamental que intervienen en la respuesta a la lesión, la activación, la pérdida de función y el restablecimiento de la función en la EM.

Otras pruebas

1. En algunos pacientes con EM es necesaria una punción lumbar, pero esta prueba no se realiza sistemáticamente en los casos en que hay certeza diagnóstica. Los hallazgos característicos en el LCR en la EM son una cifra moderada de linfocitos (menos de 50/ mm^3), proteínas totales inferiores a 0,8 g/l, concentraciones elevadas de síntesis de in-munoglobulina G (IgG) (3,3 mg/día en el 90 % de los pacientes) y un índice elevado de IgG (0,7 o más en el 90 % de los pacientes). La proteína básica de la mielina normalmente es inferior a 1 ng/ml, pero aumenta en el 80 % de los brotes agudos de la EM. La determinación de la presencia de bandas oligoclonales en la electroforesis es la prueba más sensible del LCR, y las bandas oligoclonales están presentes en el 75 % al 80 % de los pacientes con EM demostrada y en el 50 % al 60 % de los pacientes con SCA. Las bandas oligoclonales también pueden estar presentes en otras afecciones infecciosas/ autoinmunitarias como la borreliosis de Lyme, la neurosarcoidosis, la neurosífilis y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

2. El estudio de los potenciales evocados (especialmente los potenciales evocados visuales) será útil en ocasiones. Puede mostrar indicios de lesión previa de los nervios ópticos, mediante prolongación unilateral de la onda P100, cuando no hay una anamnesis clara.

Diagnóstico diferencial

Muchas otras afecciones neurológicas pueden confundirse con la EM (tabla 7-1). Estas afecciones se dividen en dos categorías:

1. Enfermedades que se parecen clínicamente a la EM, entre ellas otras enfermedades inflamatorias del SNC como el lupus, la sarcoidosis y la meningitis crónica, y procesos degenerativos como la ataxia hereditaria, la adrenoleucodistrofia y la enfermedad de la motoneurona.

2. Enfermedades que se parecen a la EM por los datos obtenidos en la RM, entre ellas otras causas de «manchas blancas».

a. Vasculopatía: microangiopatía en la hipertensión arterial, la migraña, la arteriopatía dominante autosómica cerebral con infartos subcorticales y la leucoencefalopatía (CADASIL).

TABLA 7-1 Diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple

Infecciosos	Tóxico-metabólicos	Inflamatorios	Otros
Borreliosis de Lyme	Carencia de vitamina B_{12}	LES	CADASIL
Neurosífilis	Carencia de vitamina E	Enfermedad de Sjögren	Linfoma del SNC
VIH		Enfermedad de Behçet	Enfermedad cerebrovascular
HTLV-1		Sarcoidosis	Leucodistrofias
LMP		Vasculitis del SNC	Enfermedad de la motoneurona, espondilosis cervical

CADASIL, arteriopatía dominante autosómica cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía; HTLV, virus linfotrópico de linfocitos T humanos; LES, lupus eritematoso sistémico; LMP, leucoencefalopatía; SNC, sistema nervioso central; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

b. Infecciones: borreliosis de Lyme, VIH.

c. Enfermedad granulomatosa: sarcoidosis, enfermedad de Behçet.

d. Enfermedad desmielinizante monosintomática: MT y encefalomielitis diseminada aguda (EMDA).

Clasificación y consideraciones clínicas

1. Se utilizan varias clasificaciones de EM.

a. Basada en la acumulación de discapacidad: EM benigna (5 % de todos los pacientes), discapacidad neurológica inexistente o mínima al cabo de 10 a 15 años. EM maligna (5-7 % de los pacientes), discapacidad neurológica que exige ayuda para deambular al cabo de menos de 5 años.

b. Basada en la evolución clínica: EM recurrente-remitente (EMRR). Este subtipo es el más frecuente (el 85 % de los pacientes encaja en esta categoría en el momento del diagnóstico). Se caracteriza por brotes y remisiones de la discapacidad neurológica durante años a décadas. La recuperación incompleta

tras los brotes a menudo lleva a una acumulación de discapacidad. La EM secundaria progresiva (EMSP) aparece al cabo de 10 a 25 años del diagnóstico de la EMRR en el 60 % al 80 % de los pacientes. Este subtipo se caracteriza por la ausencia de brotes y por el agravamiento progresivo de la función neurológica que afecta al sistema piramidal, las conexiones cerebelosas, las columnas dorsales y las fibras de asociación cortical. Los pacientes presentan paraparesia o hemiparesia, ataxia de la marcha, ataxia sensitiva, síntomas de dolor neuropático y deterioro cognitivo. En este estadio a menudo se requiere ayuda para deambular. Con frecuencia la EMPP presenta síntomas neurológicos de evolución lenta o rápida y suele comportar debilidad progresiva de las piernas con dificultades para caminar como signo inicial de la enfermedad. Una anamnesis minuciosa confirma la ausencia de reagudizaciones de los déficits neurológicos. Esta categoría es más frecuente en el varón, en la cuarta y quinta década de vida. En este grupo de pacientes el pronóstico es peor y no responden a los tratamientos actualmente disponibles para la EM.

c. Basada en el subtipo clínico predominante: en los últimos años, se han identificado fenotipos clínicos específicos de la EM según el subsistema neurológico más afectado. Comprenden la «variante medular de EM», la «variante cerebelosa de EM» y la «variante cognitiva de EM».

2. La combinación de varios factores epidemiológicos, clínicos y relacionados con las pruebas de imagen acarrea un mejor pronóstico de evolución estable de la enfermedad. Los factores pronóstico positivos comprenden:

a. Presentación a una edad temprana.

b. Sexo femenino.

c. Presentación monosintomática.

d. Síntomas sensitivos o NO en el momento de la presentación.

e. Pocas lesiones en las secuencias en T2 o FLAIR en la RM original.

f. Intervalo prolongado entre el primer y el segundo brote.

g. Baja frecuencia de brotes en los primeros 2 años.

h. Recuperación completa de la función después del primer brote.

3. No existen indicios sistemáticos de que el puerperio, la anestesia, las intervenciones quirúrgicas, el estrés o las enfermedades concurrentes empeoren el desenlace clínico en los pacientes con EM. No obstante, los factores antes mencionados pueden agravar temporalmente el déficit neurológico preexistente y dar lugar a una «seudorreagudización». Estos episodios no se consideran auténticos brotes y es importante realizar pruebas de detección en los pacientes en busca de infecciones cuando hay un agravamiento neurológico pasajero o fluctuante.

4. Escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS, *Expanded Disability Status Scale):* escala ordinal de 0 a 10; la medida más aceptada de discapacidad en la EM.

a. EDSS 0: sin discapacidad.

b. EDSS 6: el paciente necesita ayuda unilateral para deambular (bastón).

c. EDSS 10: muerte debida a EM.

5. Del 50 % al 70 % de los pacientes con EM no puede trabajar en su empleo anterior al cabo de 10 a 15 años de la aparición de la enfermedad.

TABLA 7-2 **Fármacos para la depresión en la esclerosis múltiple**

Fármaco	Dosis inicial (mg)	Intervalo de dosis final (mg)
Fluoxetina	10	10-80
Paroxetina	10	10-50
Sertralina	25	25-200
Citalopram	10	20-60
Venlafaxina	37,5	75-300 mg, 2 veces/día

Tratamiento

Tratamiento de los síntomas

Depresión. Aproximadamente la mitad de los pacientes con EM sufre en algún momento un episodio de depresión clínica. Aparecen los síntomas de irritabilidad, alteración del patrón del sueño y baja autoestima. Las mujeres tienen el doble de probabilidades que los varones de deprimirse. Existe poca relación entre depresión y discapacidad; de hecho, la depresión puede ser más frecuente en los estadios iniciales, cuando la discapacidad es menor. Existe una relación causal en el sentido de que algunas de las conexiones límbicas y del lóbulo frontal pueden quedar dañadas por las lesiones de la EM.

1. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son el pilar del tratamiento de la depresión: fluoxetina, sertralina, paroxetina o fármacos de segunda generación como el bupropión, el citalopram o el escitalopram (tabla 7-2). Hay que asegurarse de que la dosis es suficiente. La mayoría de los ISRS reduce la libido. En los adultos jóvenes, existe un mayor riesgo de suicidio con los ISRS. En los casos difíciles hay que plantearse la ayuda psiquiátrica.

2. Además del tratamiento farmacológico, a menudo resulta beneficiosa la asistencia psicopedagógica o algún otro tipo de psicoterapia complementaria. El tratamiento ideal es una combinación de ambos.

3. Los antidepresivos tricíclicos son útiles pero tienen muchos efectos secundarios, como el aumento de peso, la xerostomía y la somnolencia. Por otro lado, pueden ayudar a combatir el insomnio o la necesidad imperiosa de miccionar. Algunos ejemplos son la amitriptilina, la desipramina o la nortriptilina.

4. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN) son útiles para el tratamiento de la depresión, como la venlafaxina y la duloxetina.

Algunos (duloxetina) también son útiles para tratar el dolor en los pacientes con EM.

5. El cansancio puede agravar la situación y ser difícil de distinguir de la depresión. El uso de un estimulante como modafinilo o metilfenidato a modo de prueba puede resultar útil (v. «Cansancio»).

6. Si existen antecedentes de trastorno maníaco, es aconsejable realizar una interconsulta psiquiátrica porque la enfermedad bipolar exige una serie distinta de fármacos preventivos a largo plazo, como el carbonato de litio, la carbamazepina o el valproato.

7. Hay que realizar un seguimiento de los pacientes deprimidos, evaluar el éxito del tratamiento y sopesar el riesgo de suicidio en todo momento. En los pacientes apáticos hay que considerar la posibilidad de hipotiroidismo, apnea del sueño y efectos adversos de otros fármacos.

Cansancio. El cansancio que sienten muchos pacientes con EM puede ser discapacitante, frecuente y no aliviarse con el reposo. Pueden ser útiles la planificación minuciosa, evitar el ejercicio agotador, hacer pausas breves para descansar y otras estrategias de afrontamiento. Se utilizan los siguientes fármacos:

1. Amantadina, 100 mg, 2-3 veces/día. Este fármaco se utiliza desde hace más de 20 años para la EM. En torno a una tercera parte de los pacientes lo encuentra útil. Puede que se presenten alucinaciones, hinchazón de los tobillos y piel moteada, especialmente en el paciente anciano.

2. Modafinilo, 100 o 200 mg, 2 veces/día. Este fármaco se aprobó para mantener despiertos a los pacientes con narcolepsia. Algunos planes de seguros cubren su coste sólo para este uso. Los datos que avalan su uso para el cansancio de la EM son escasos. Sin embargo, un gran número de pacientes encuentra este compuesto útil y algunos pacientes han podido volver a trabajar.

3. El metilfenidato en dosis de 18 mg, 1 o 2 veces/día, puede ser preferible. Pueden probarse otros preparados farmacéuticos que contienen anfetaminas. Es posible que reagudicen los trastornos de ansiedad y que provoquen insomnio.

Problemas cognitivos o de memoria. En algunos pacientes con EM, las lesiones de la sustancia blanca central destruyen las fibras nerviosas y su revestimiento. Las consecuencias de esta pérdida axónica son la atrofia gradual de la sustancia blanca, el engrosamiento del sistema ventricular y el deterioro cognitivo y conductual. También es sabido que la patología primaria de la sustancia gris tiene importancia en este proceso. La disfunción cognitiva leve puede ser frecuente y aparecer en los estadios iniciales de la evolución de la enfermedad. Muchos pacientes con EM notarán problemas de memoria, dificultad para procesar estímulos complejos o múltiples o incapacidad para concentrarse bien. Cuando la disfunción cognitiva es más grave, pueden aparecer inestabilidad emocional, escaso discernimiento y alteraciones de la personalidad.

1. La estructuración del entorno puede ser de ayuda: evitar la complejidad, hacer «una sola cosa cada vez», pedir ayuda, etc.

2. Identificar y tratar el cansancio o la depresión (v. anteriormente) puede constituir una opción terapéutica.

3. La posible eficacia de los inhibidores de la acetilcolinesterasa en el tratamiento de la demencia relacionada con la EM se ha evaluado en pequeños ensayos clínicos sin enmascaramiento. Aunque los resultados son contradictorios, estos fármacos pueden probarse en algunos pacientes.

4. La psicoterapia cognitivo-conductual resulta útil en algunos pacientes.

Espasticidad

1. Varias clases de síntomas son consecuencia de un aumento de los reflejos medulares que lleva a espasticidad de las extremidades. La marcha puede enlentecerse y volverse dificultosa, con aducción de las caderas y dificultad para levantar los dedos del pie y los tobillos (pie caído). Pueden aparecer espasmos espontáneos, especialmente por la noche, y pueden ser dolorosos. Normalmente, estos espasmos flexores afectan a ambas piernas. La espasticidad se acompaña de mayor o menor grado de debilidad y torpeza.

   a. La fisioterapia y el ejercicio desempeñan una función reducida, aunque importante. El mantenimiento de la flexibilidad de las articulaciones mediante estiramientos y ejercicios de la amplitud de movimiento puede conseguirse por medio de numerosas técnicas. El entrenamiento aeróbico puede ser perjudicial.

   b. El baclofeno bloquea el ácido γ-aminobutírico (GABA), uno de los principales transmisores inhibidores de la médula espinal. La dosis se aumenta gradualmente de 20-100 mg/día. Los efectos secundarios comprenden somnolencia e hipotonicidad con reducción de los reflejos miotáticos. Los efectos más beneficiosos del fármaco se observan en los espasmos flexores y a menudo el fármaco afecta sólo ligeramente a la velocidad de la marcha.

   c. La tizanidina, un agonista α_2-adrenérgico, tiene las mismas indicaciones. El fármaco está disponible en forma de comprimidos de 4 mg. La dosis inicial es de 2 mg a la hora de acostarse y debe aumentarse muy despacio hasta una dosis máxima de 1620 mg/día. Puede provocar somnolencia, pero no hipotonicidad.

   d. Las benzodiazepinas como el clonazepam (0,5-2 mg a la hora de acostarse) tienen cierta utilidad, pero la taquifilaxia y la dependencia reducen su valor.

   e. El dantroleno se utiliza sólo raras veces debido a la hepatotoxicidad. No obstante, desempeña una función en la espasticidad aguda o las contracturas musculares.

   f. La gabapentina se ha probado en dosis de 900-1 800 mg/día, pero los datos que avalan su uso para la espasticidad son incompletos[1].

[1] *Nota del revisor:* recientemente se ha aprobado un preparado farmacéutico, derivado del cannabis, que contiene

como principios activos tetrahidrocannabinol y cannabidiol. Se administra en spray sublingual a dosis fijas de 100 µl cada 4 h.

2. Para la espasticidad grave, se comercializa una bomba intratecal que consta de un depósito subcutáneo programable y de un catéter diminuto que se introduce en el espacio subaracnoideo medular y administra el baclofeno.
3. Las inyecciones de toxina botulínica en músculos aislados pueden aliviar la espasticidad. El intervalo de dosis puede utilizarse para mejorar la calidad de la deambulación o para aliviar el dolor relacionado con las contracturas.

Urgencia urinaria. Muchos pacientes con EM sufren un deterioro de la función vesical. El patrón más frecuente consiste en una vejiga de poca capacidad con contracciones urgentes e involuntarias, pero un vaciado incompleto. Con menor frecuencia, los pacientes con EM pueden tener vejiga hipotónica con dificultad para iniciar la micción y un gran volumen de orina residual posmiccional.

1. La oxibutinina, un antagonista de los receptores muscarínicos, puede utilizarse empíricamente. Es eficaz en los pacientes con vejiga hipotónica cuyos principales problemas son las contracciones involuntarias y la disinergia de la función esfinteriana. Las dosis oscilan entre 2,5 y 10-15 mg/día. La formulación de acción prolongada puede resultar más práctica. En dosis elevadas se observa xerostomía y estreñimiento.
2. La tolterodina, otro antagonista de los receptores muscarínicos, se utiliza del mismo modo y puede sustituir a la oxibutinina. La xerostomía no es tan problemática. La posología es de 2 mg, 1 o 2 veces/día.
3. Pueden ser útiles otros fármacos anticolinérgicos, entre los cuales los antidepresivos tricíclicos.
4. Para la hipotonicidad grave con retención (especialmente con infecciones urinarias frecuentes) está indicado el autosondaje. En los varones pueden utilizarse sistemas de drenaje externo, pero no vaciarán bien la vejiga. Normalmente es necesario derivar al paciente al urólogo para evaluación y reeducación del esfínter vesical.

Dolor

1. El dolor es una manifestación frecuente de la EM, especialmente en los estadios intermedios de la enfermedad. Puede ser sordo o urente, y a menudo está localizado en una región extensa, como un brazo, una pierna, un lado del cuerpo, una sensación de tipo banda sobre el tronco o en la cara. El dolor lancinante intenso en la cara puede recordar mucho a la neuralgia idiopática del trigémino.
2. Siempre hay que sopesar la posibilidad de que se trate de un dolor no relacionado con la EM, incluidos distintos tipos de compresión de las raíces nerviosas, el dolor visceral y causas psicógenas como la depresión. Varios fármacos pueden resultar útiles:

a. La gabapentina puede utilizarse en dosis de hasta 3 600 mg/día. Por encima de esta dosis, el transporte intestinal activo absorbe poco fármaco más. Algunos pacientes sufren somnolencia o letargo con dosis de 600-900 mg/día y es improbable que obtengan mucho beneficio.

b. Los antidepresivos tricíclicos, como la amitriptilina (50-75 mg/día) o la nortriptilina (100-150 mg/día) son útiles, pero puede aparecer xerostomía, retención urinaria, somnolencia, confusión y otros síntomas debidos a los efectos secundarios anticolinérgicos.

c. Resulta útil la carbamazepina en dosis de 400-1 000 mg/día. Es preferible la formulación de acción prolongada. También pueden probarse otros antiepilépticos, entre ellos el valproato (500-1 000 mg/día) o el topiramato (50-150 mg/día).

d. Está indicada la derivación a un especialista del dolor si el paciente no consigue efectos beneficios con múltiples modalidades de tratamiento farmacológico. Pueden ser útiles las técnicas intervencionistas, como los bloqueos nerviosos.

Medicina alternativa o complementaria

1. En Estados Unidos, aproximadamente la mitad de los pacientes con EM recibe algún tipo de tratamiento no tradicional, además de los tratamientos farmacológicos clásicos. Estos tratamientos no tradicionales pueden clasificarse de la siguiente manera:

a. Tratamientos basados en la biología, como fitoterapia, dieta, veneno de abeja o picaduras de abeja.

b. Tratamientos médicos no occidentales, como los métodos chinos y tibetanos; homeopatía.

c. Intervenciones cuerpo y mente, incluida la meditación, el yoga y la oración.

TABLA 7-3 **Los seis principios del tratamiento en la esclerosis múltiple**

1. Los brotes con un deterioro importante de la función deben tratarse con corticoesteroides i.v. en altas dosis.
2. Todos los pacientes con enfermedad recurrente-remitente deben recibir tratamiento inmunomodulador a largo plazo.
3. Los pacientes con enfermedad secundaria progresiva necesitan tratamiento agresivo pronto. El tratamiento tardío (más de unos años después de la aparición de la fase progresiva) no es muy útil.
4. No es previsible que los pacientes con enfermedad primaria progresiva respondan a ningún tratamiento modificador de la enfermedad.
5. La esclerosis múltiple es una enfermedad de por vida y no existe ningún paradigma actual para suspender el tratamiento una vez que se ha iniciado. Si un tratamiento no se tolera, o fracasa, hay que buscar otro.
6. Hay que observar a los pacientes mediante seguimiento clínico o resonancia magnética para ver si aparecen indicios de actividad de la enfermedad. Las modificaciones o adiciones al tratamiento deben iniciarse antes de que se haya producido una pérdida irreversible de la función.

i.v., intravenoso.

d. Tratamientos manipulativos o basados en el cuerpo, incluida la manipulación quiropráctica o el masaje.

e. Tratamientos energéticos, como la imanoterapia, el Reiki y el tacto terapéutico.

2. Buena parte de estos tratamientos son un complemento de los tratamientos clásicos habituales y no deben sustituirlos. Un planteamiento no antagónico puede reducir el riesgo de que los pacientes abandonen o eviten importantes vías de tratamiento. Algunos de estos tratamientos son útiles, algunos pueden ser prometedores y la mayoría no tiene eficacia probada.

Tratamientos que alteran la evolución de la enfermedad

1. Los seis principios del tratamiento se enumeran en la tabla 7-3 y se exponen en detalle a continuación. En la tabla 7-4 se examina la seguridad de los fármacos durante el embarazo.

2. El tratamiento modificador de la enfermedad en la EM tiene como objetivo alterar la evolución natural de la enfermedad y aumentar al máximo la calidad de vida mediante la reducción de:

- La frecuencia de los brotes.
- Las lesiones cerebrales y medulares nuevas (carga lesional global y lesiones activas).
- La progresión de la atrofia cerebral.
- La progresión de la discapacidad: física y cognitiva.

3. En el tratamiento de la EM se utilizan dos clases de fármacos: los inmunomoduladores y los inmunodepresores.

4. Actualmente existen seis fármacos aprobados para su uso en los pacientes con EM con el fin de influir en la evolución de la enfermedad. Cinco de ellos pertenecen a la categoría de inmunomoduladores utilizados específicamente en los pacientes con

EMRR. Las dosis, la frecuencia y la vía de administración se resumen en la tabla 7-5. Estos fármacos reducen el número de brotes y la actividad de la enfermedad observada en la RM. Son parcialmente eficaces porque reducen los brotes pero no los eliminan. Tres de ellos son interferones β, uno es un anticuerpo monoclonal y el otro es un polipéptido sintético diseñado para parecerse a la proteína básica de la mielina.

5. Un fármaco restante, la mitoxantrona, está aprobado para la EMSP. Se trata de un antineoplásico que se administra en dosis relativamente bajas.

6. Se desconoce el mecanismo de acción preciso de los IFN o el acetato de glatirámero. Los IFN son proteínas recombinantes que no atraviesan la BHE y que ejercen sus efectos en la periferia (en los órganos linfoides), no en el SNC. A partir de estudios de laboratorio, se ha planteado como hipótesis que estos fármacos bloquean la activación de los linfocitos T, poseen efectos antiproliferativos sobre los linfocitos T y efectos antivíricos; además provocan la apoptosis de los linfocitos T autorreactivos.

TABLA 7-4 **Seguridad de los fármacos contra la esclerosis múltiple durante el embarazo**

Categoría B: los datos obtenidos en animales no revelan lesiones fetales; no hay datos disponibles en el ser humano
Glatirámero
Oxibutinina
Antidepresivos como los ISRS
Categoría C: los datos obtenidos en animales revelan lesiones fetales; no hay datos disponibles en el ser humano
Corticoesteroides
Interferón β1a
Interferón β1b
Baclofeno
Amantadina
Tizanidina
Carbamazepina y otros antiepilépticos
Categoría D: provocan lesiones fetales cuando se administran a humanos
Mitoxantrona
Ciclofosfamida
Metotrexato

ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.
De Damke EM, Shuster EA. Pregnancy and multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc.* 1997; 72:977-989, con autorización.

7. El acetato de glatirámero es una mezcla de polipéptidos que actúa en la periferia y en el SNC. Se supone que su mecanismo de acción comporta la reducción del número de células circundantes, la provocación de anergia, la inducción de células T_H2 antiinflamatorias y el bloqueo de los linfocitos T autoinmunitarios.

8. El natalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante. Es un inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión dirigido contra el receptor de la integrina α4-β1 en los linfocitos. Impide la unión de la molécula de adhesión vascular 1 a las células endoteliales y detiene la migración de los linfocitos a través de la BHE. Actúa en la periferia y no atraviesa la BHE hasta el SNC.

9. Normalmente, las decisiones sobre el uso de fármacos debe tomarlas un médico con conocimientos y experiencia en este campo. Los patrones de práctica están

cambiando rápidamente a medida que se publican más datos sobre estos fármacos.

TABLA 7-5 Inmunomoduladores para la esclerosis múltiple

Nombre	Dosis	Frecuencia de administración	Vía de administración
INF-β1a	30 μg	1 vez/semana	i.m.
Acetato de glatirámero	20 mg	1 vez/día	s.c.
INF-β1a	44 μg	3 veces/semana	s.c.
INF-β1b	250 μg	A días alternos	s.c.
Natalizumab	300 mg	1 vez/mes	i.v.

i.m., intramuscular; i.v., intravenosa; s.c., subcutánea.

a. Los brotes que implican un deterioro considerable de la función deben tratarse con corticoesteroides por vía intravenosa (i.v.) en dosis elevadas.

1) Este principio se basa en datos de hace 30 años, cuando la corticotropina (ACTH) era la forma preferida de tratamiento con corticoesteroides y, más recientemente, en los datos del Optic Neuritis Treatment Trial. La discapacidad se acorta y, en algunos casos, las secuelas de una crisis disminuyen.

2) Entre los protocolos utilizados hoy en día está el uso de metilprednisolona (1 000 mg/día i.v.) durante 1-2 h en un período de 3 a 5 días. En los casos de alergia a la metilprednisolona puede utilizarse dexametasona por vía oral (v.o.) o i.v. En la mayoría de los casos no se recomienda dar una pauta oral descendente de corticoesteroides tras los bolos i.v.

b. Todos los pacientes con enfermedad recurrente-remitente deben recibir tratamiento. Este principio se basa en datos de estudios longitudinales realizados en pacientes sometidos a seguimiento clínico y mediante estudios seriados con RM. Dichos estudios, principalmente de Canadá y Gran Bretaña, han puesto de manifiesto lo siguiente:

1) La mayoría de los pacientes con enfermedad recurrente con el tiempo presentará discapacidad. Sólo el 10 % de los pacientes con EM tiene EM benigna y puede no necesitar tratamiento, pero es imposible identificar a estos pacientes en el momento del diagnóstico, y el diagnóstico de la EM benigna tan sólo puede realizarse retrospectivamente.

2) Después de una único episodio de enfermedad desmielinizante, los datos obtenidos en la RM pronostican con exactitud la probabilidad de padecer un segundo episodio. Un paciente con NO y más de dos lesiones desmielinizantes en una RM inicial tiene un riesgo cinco veces mayor de padecer un segundo episodio neurológico (y, por tanto, recibe el diagnóstico de EM) que un paciente sin datos indicativos de enfermedad en la RM.

3) Aunque los pacientes con episodios cortos, limitados o que remiten espontáneamente tienen una evolución menos grave, estos factores pronóstico clínicos son muy poco fiables para predecir el desenlace final.

4) Además, aunque los pacientes con menor actividad en sus RM (según el realce con gadolinio o el número creciente de lesiones) tienen una evolución menos grave, estos factores pronóstico tampoco son fiables.

c. Por tanto, como no podemos saber si hay pacientes que podrían privarse de tratamiento, la recomendación actual es que todos los pacientes reciban tratamiento.

10. Eficacia terapéutica: los inmunomoduladores disponibles actualmente reducen el índice anual de brotes en aproximadamente un 30 % (IFN y acetato de glatirámero) y en un 60 % (natalizumab). Reducen las lesiones nuevas en la RM en un 90 % (natalizumab) y en un 40 % a un 80 % (acetato de glatirámero e IFN, respectivamente, según los datos del ensayo clínico). Existen indicios de una reducción de la progresión de la discapacidad durante el período de realización de algunos ensayos clínicos (duración de 1 a 3 años). Se desconoce la eficacia en la discapacidad a largo plazo.

11. Efectos secundarios generales de los inmunomoduladores.

a. IFN: síntomas seudogripales, neutrocitopenia, elevación de las pruebas de la función hepática, formación de anticuerpos específicos contra el IFN (efectos parcialmente inactivos de los fármacos).

b. Acetato de glatirámero: reacciones en el lugar de la inyección, reacción tras la inyección, dolor torácico, eritema facial, taquipnea, necrosis grasa en los lugares de inyección prolongada.

c. Natalizumab: reacción a la infusión, infecciones oportunistas con muertes (leucoencefalopatía multifocal progresiva [LMP], infección diseminada por el virus de la varicela-zóster), formación de anticuerpos.

12. Directrices para el uso de los cinco fármacos.

a. Los cinco fármacos se conocen con la abreviatura ABCRT (creada a partir de las iniciales de las marcas comerciales) y por sus marcas comerciales.

1) IFN-β1a, intramuscular (i.m.) (Avonex®).

2) IFN-β1b (Betaseron®).

3) Acetato de glatirámero (Copaxone®).

4) IFN-β1a, vía subcutánea (s.c.) (Rebif®).

5) Natalizumab (Tysabri®).

b. Los cuatro fármacos aprobados para la EM recurrente producen aproximadamente la misma reducción del 30 % del índice de crisis anual. No existe ningún método válido para seleccionar uno de estos cuatro fármacos basándose sólo en la eficacia. Todos están disponibles sólo en formulación inyectable. El natalizumab es más eficaz, pero debe utilizarse sólo como fármaco de segunda línea después de haber demostrado la ineficacia de otros fármacos inyectables. Se calcula que el riesgo de LMP provocado por el natalizumab es de 1 caso por cada 1 000 pacientes, pero no está confirmado. Las asociaciones

entre estos cinco fármacos no han puesto de manifiesto una eficacia adicional (aunque se está realizando un ensayo clínico de la asociación de IFN-β1a por vía i.m. y acetato de glatirámero). El natalizumab no debe asociarse a ningún otro tratamiento (a excepción de los corticoesteroides i.v., que pueden utilizarse para el tratamiento de los brotes agudos) debido al aumento del riesgo de LMP.

c. Los ensayos clínicos para demostrar la eficacia de estos fármacos presentan diferencias en cuanto a los criterios de inclusión, los detalles del seguimiento, la duración del tratamiento y otras variables y, por tanto, no pueden compararse fácilmente. Los ensayos clínicos recientes que han comparado «cara a cara» la eficacia del IFN en altas dosis con el acetato de glatirámero (REGARD y BEYOND) han puesto de manifiesto que no existe una diferencia importante en cuanto a medidas de resultados como el tiempo transcurrido hasta el primer brote o el número de lesiones nuevas en la RM independientemente del tratamiento.

d. La frecuencia, la vía de inyección, la dosis y los efectos secundarios varían. Existen jeringas precargadas e inyectores automáticos prácticos, y hay una extensa red de servicios de apoyo disponible para los pacientes.

e. Parece que algunos preparados de IFN tienen mayor probabilidad de alterar la bioquímica hepática o se ha detectado que producen anticuerpos neutralizantes contra el IFN. Los IFN en dosis elevadas (IFN-β1b y IFN-β1a) provocan estos problemas en mayor medida que el IFN-β1a por vía i.m.

f. La mayoría de los pacientes y los médicos escogen los fármacos basándose en la facilidad de administración y el perfil de efectos secundarios. Si los efectos secundarios de un fármaco limitan la dosis, puede cambiarse a otro fármaco.

g. He aquí algunos detalles de las cuestiones que influyen en la elección entre los cinco fármacos aprobados:

1) Los IFN pueden causar depresión, especialmente los IFN en dosis elevadas. En un paciente deprimido, puede ser preferible el acetato de glatirámero.

2) Puede producirse urticaria generalizada con el acetato de glatirámero, ya sea al comienzo o al final del tratamiento, y es necesario retirar el fármaco.

3) Es más probable que se generen anticuerpos neutralizantes con los IFN en altas dosis. La aparición de brotes tras un período de estabilidad en un paciente puede dejar entrever la presencia de anticuerpos neutralizantes. Existe una prueba a la venta para detectar anticuerpos neutralizantes, pero su elevado coste y las variaciones aparentemente fútiles de las concentraciones de anticuerpos impiden su uso frecuente. En estudios amplios, el grupo de pacientes con anticuerpos neutralizantes experimentó más brotes que los pacientes sin anticuerpos.

4) Las reacciones en el lugar de la inyección pueden aparecer con cualquiera de los fármacos s.c., aunque son más pronunciadas con el IFN-β1b. El acetato de glatirámero puede dar lugar a zonas con aspecto de piel de naranja debido a la alteración del tejido adiposo.

5) Parece que el acetato de glatirámero retrasa varios meses la aparición del beneficio. En un paciente con una RM muy activa con múltiples zonas de realce o en un paciente con más de tres brotes en los últimos 6 meses, la mayoría de los especialistas en EM utilizaría un IFN en dosis elevadas, como el IFN-β1a por vía s.c.

6) Detalles de las presentaciones.

a) IFN-β1a: 30 μg/semana i.m. Se despacha en un estuche mensual que contiene el fármaco y jeringas.

b) IFN-β1b: 250 μg s.c. a días alternos. Se despacha en un estuche. Normalmente, se empieza con la mitad de la dosis para reducir los síntomas seudogripales al inicio del tratamiento.

c) Acetato de glatirámero: 20 mg/día s.c. Se despacha en un estuche que contiene jeringas precargadas; puede utilizarse con o sin inyector automático.

d) IFN-β1a: 44 μg 3 veces/semana s.c. Normalmente, se empieza con una pauta de aumento de dosis durante 1 mes. Se despacha en un estuche con un autoinyector.

e) Natalizumab: 300 mg i.v. cada 28 días. Se administra en centros especializados en EM. Exige una hora adicional de observación para detectar una posible reacción alérgica después de la infusión.

13. Los pacientes con enfermedad secundaria progresiva necesitan tratamiento agresivo pronto. Es parte de la evolución natural de la mayoría de los pacientes con EM que el número de brotes disminuya lentamente. En dos ensayos clínicos de IFN que incluyeron un grupo de placebo con una duración de más de 2 años, el índice de brotes en los pacientes del grupo placebo se redujo aproximadamente dos terceras partes. Con tratamiento satisfactorio, el índice de brotes disminuye todavía más. Desafortunadamente, la evolución natural de la EM también comporta que la mayoría de los pacientes con enfermedad recurrente entrará en la fase secundaria progresiva de la enfermedad, y la discapacidad aumentará a un ritmo constante a partir de entonces. Por tanto, en algún momento alrededor de la mitad de los pacientes con EM se hallará en la fase secundaria progresiva. Es probable que estos pacientes hayan sufrido alguna alteración o evolución de la patología básica. La alteración no puede detectarse en la RM, salvo por el hecho de que, como consecuencia de esa alteración o evolución, se observa atrofia de las estructuras de la sustancia blanca y la sustancia gris y engrosamiento del sistema ventricular. Una vez que la discapacidad debida a la EMSP está arraigada y lleva más de unos años presente, es muy improbable que sea reversible. Por este motivo, si se opta por el tratamiento agresivo, debe administrarse relativamente pronto. Para un paciente que lleva 3 años en una silla de ruedas, probablemente ya sea demasiado tarde.

Tratamiento contra la esclerosis múltiple secundaria progresiva

1. IFN: se han publicado varios ensayos clínicos de IFN-β para la EMSP. Un ensayo clínico realizado en Europa parecía poner de manifiesto un efecto positivo, pero esos pacientes sufrieron brotes además de una progresión constante, y el principal efecto observado fue sobre el índice de brotes. Un ensayo clínico realizado en Estados Unidos probablemente incluyó un menor número de pacientes con EM «transicional» que todavía sufrían brotes. Este ensayo no puso de manifiesto ningún efecto del IFN-β sobre la discapacidad. No hay duda de que puede acumularse discapacidad debido a una recuperación incompleta tras los brotes, y este aspecto de la EMSP puede evitarse con tratamiento con IFN.
2. Los corticoesteroides i.v. a largo plazo, normalmente administrados en una inyección i.v. rápida mensual de 1 000 mg de metilprednisolona, se utilizan en muchas clínicas de EM. No se ha realizado un ensayo clínico adecuado de esta pauta en la EM recurrente ni la EMSP. Una pauta más frecuente consiste en la administración del corticoesteroide en una tanda de tratamiento de 3 a 5 días varias veces al año cuando se detectan brotes evidentes. Si se administran corticoesteroides con frecuencia, hay que vigilar la densidad ósea y administrar el tratamiento adecuado cuando aparezca osteopenia.
3. Antineoplásicos orales en bajas dosis.
    a. La azatioprina se utiliza desde hace décadas, especialmente en Europa. Un metanálisis de una gran cantidad de datos, típicamente de intervalos de dosis de 100-200 mg/día, pone de manifiesto un efecto positivo muy pequeño. No se utiliza con frecuencia.
    b. El metotrexato se ha utilizado en dosis de 7,5-20 mg por vía oral 1 vez/semana. Un análisis sensible de la función de la mano realizado en pacientes en silla de ruedas reveló un leve efecto detectable del fármaco. A menudo se utiliza como fármaco «complementario» asociado al acetato de glatirámero o a un IFN. No hay datos de clase I o II disponibles que avalen este uso.
    c. Se ha comunicado el uso de micofenolato de mofetilo en estudios piloto en las dosis que se utilizan habitualmente para los trasplantados.
4. Antineoplásicos i.v.: la base del uso de estos fármacos es que la inmunodepresión inespecífica intensa detendrá la fase progresiva de la destrucción de los axones y la mielina. Ahora hay dos fármacos que se utilizan de manera generalizada: la ciclofosfamida y la mitoxantrona. Comparten los posibles problemas de infección, insuficiencia de la médula ósea u otros problemas frecuentes de la quimioterapia, y ambos tienen una limitación en cuanto a la dosis total que puede administrarse durante toda la vida. Esto significa que, aunque sea eficaz, hay que disponer de otra estrategia para cuando se alcance ese límite. Se están incorporando otros fármacos al arsenal terapéutico contra la EM, entre ellos el rituximab, un fármaco que actúa selectivamente sobre los linfocitos B CD20+ y reduce su número.
    a. La mitoxantrona, un fármaco recetado habitualmente para tratar la leucemia mielógena, es un miembro del grupo de la antracenodiona. Inhibe la reparación

del ADN y crea puentes transversales y escisiones en los ácidos nucleicos. En los pacientes con EM, inhibe de manera sorprendente el realce en las lesiones observadas en la RM. Un ensayo clínico que comparó dos dosis distintas del fármaco con un placebo reveló un efecto estadísticamente significativo sobre la discapacidad (1998), y a partir de estos datos la Food and Drug Administration ha aprobado el uso de la mitoxantrona en la EMSP. El fármaco se administra i.v. una vez cada 3 meses en una dosis de 12 mg/m^2 hasta una dosis máxima de 140 mg/m^2. Normalmente, la dosis máxima se alcanza al cabo de unos 2 años. Se tolera bien, aunque puede aparecer cardiotoxicidad.

b. La ciclofosfamida se utiliza desde hace casi 20 años para los tipos progresivos de EM. Es un fármaco alquilante con potentes efectos citotóxicos e inmunodepresores. No se ha realizado ningún estudio adecuadamente controlado, aunque existen abundantes datos de clase II. Normalmente, el fármaco se administra en forma de inyección i.v. rápida mensual de 800 mg/m^2, o inicialmente se administra esta dosis y luego se aumenta para obtener una cifra total mínima de leucocitos. Las infusiones provocan náuseas, anorexia y alopecia moderada. Un riesgo evidente de este fármaco a largo plazo es la aparición de metaplasia y, al final, de un tumor de la mucosa vesical. La ciclofosfamida oral a largo plazo acarrea un riesgo considerable de provocación de otras neoplasias, que no se ha observado con la pauta de inyección i.v. rápida. Se produce un deterioro de la función ovárica y testicular; las mujeres en la treintena que reciben tratamiento entran en la menopausia.

c. En caso de utilizar alguno de estos dos fármacos debe administrarlos un oncólogo o especialista familiarizado con su uso y con las posibles complicaciones del tratamiento. Desafortunadamente, su historial de éxito sólo es moderado. Aunque se obtenga una respuesta, nos enfrentaremos al problema del tratamiento posterior después de haber alcanzado la dosis total máxima.

d. Se ha demostrado que el rituximab reduce el índice de brotes y la actividad de la enfermedad en la RM en ensayos clínicos en fase II, controlados con placebo y doble ciego realizados en pacientes con EMRR. Desafortunadamente, en un ensayo clínico distinto no se demostró que el fármaco tuviera un efecto sobre los pacientes con EMPP. El rituximab se ha asociado a complicaciones de la LMP en poblaciones de pacientes con cáncer y enfermedad autoinmunitaria.

Comentarios generales respecto al tratamiento

1. Lo habitual es que los pacientes con EMPP no respondan a ningún tratamiento modificador de la enfermedad.

a. Aunque sin duda es desmielinizante, la EMPP puede no ser la misma enfermedad que la EM recurrente o que la EMSP. Existe una preponderancia en el varón; las lesiones y los déficits clínicos a menudo están localizados principalmente en la

médula espinal, y las lesiones observadas en las RM con frecuencia son insignificantes. A menudo, para realizar un diagnóstico en firme son necesarios indicios adicionales obtenidos mediante estudios de los potenciales evocados o el análisis del LCR.

b. Numerosas observaciones de los efectos de los IFN, el acetato de glatirámero, los antineoplásicos y los corticoesteroides en altas dosis administrados en inyección i.v. rápida, junto con los resultados de una serie de ensayos clínicos, dejan claro que la EMPP no responde de manera fiable a ninguno de estos tratamientos. Hay que hacer hincapié en el tratamiento sintomático y, en este campo, con frecuencia pueden realizarse algunos avances en algunos pacientes.

2. La EM es una enfermedad de por vida y actualmente no existe ningún paradigma para suspender el tratamiento. La EM benigna existe, y en todas las clínicas de EM hay pacientes que han experimentado varios brotes hace años o décadas y que no padecen ninguna discapacidad, que presentan unas RM que revelan enfermedad inactiva y que no necesitan ningún tipo de tratamiento. Desafortunadamente, los cálculos actuales indican que sólo cerca de un 10 % de los pacientes padece EM benigna. Si un paciente se encuentra bien con IFN o acetato de glatirámero a largo plazo, hay que mantener el fármaco sin interrupción indefinidamente. Casi todos los ensayos clínicos pueden criticarse por su corta duración y por utilizar unos criterios de valoración que no son importantes. Al final, se observará un efecto significativo del tratamiento si los fármacos evitan la discapacidad.

3. Hay que observar a los pacientes en busca de indicios de actividad de la enfermedad mediante vigilancia clínica o RM. Puesto que los tratamientos contra la EM recurrente sólo tienen una eficacia parcial, algunos pacientes responderán y otros no. Decidir si la enfermedad de un paciente está controlada o no puede exigir una valoración minuciosa. Hay que alentar a los pacientes para que comuniquen los síntomas nuevos, y es preciso realizar exploraciones periódicas. La función de la RM periódica es menos clara. Probablemente, una RM anual sistemática sea de poca utilidad. Durante ese año, pueden haber aparecido lesiones realzadas nuevas que luego hayan desaparecido. O es posible que en una RM se detecte una pequeña lesión realzada de poca importancia, lo que puede dar una falsa impresión de actividad importante de la enfermedad. Los centros que pueden realizar RM frecuentes han puesto de manifiesto que las lesiones nuevas detectadas en la RM son unas 10 veces más frecuentes que las lesiones detectadas clínicamente.

4. ¿Cuándo hay que cambiar?

a. Un paciente en tratamiento con discapacidad leve o inexistente y que no sufre brotes debe continuar el tratamiento.

b. Un paciente que tiene cierto grado de discapacidad y sigue trabajando o puede trabajar, pero con alteración de la marcha o el equilibrio, debe someterse a observación minuciosa para detectar la enfermedad progresiva. Una RM puede ser útil. Si ésta revela realce, indica que debe modificarse el tratamiento. Un

paciente que empieza a utilizar un bastón tiene un alto riesgo de seguir empeorando.

c. En un paciente con efectos secundarios graves del IFN, síntomas seudogripales persistentes tras la inyección, depresión o cefalea estaría indicado el acetato de glatirámero.

d. Un paciente con efectos secundarios graves del acetato de glatirámero, urticaria o síncope tras la inyección, puede cambiar a IFN.

e. Un paciente que sufre brotes con el tratamiento con IFN-β 1a por vía i.m. puede cambiar a IFN en altas dosis, IFN-β 1b o IFN-β 1a por vía s.c.

f. En el paciente en tratamiento en el que aparecen varios brotes al año debe considerarse que el tratamiento ha fracasado y buscar otro distinto o adicional. Es aconsejable realizar una interconsulta o buscar una segunda opinión. Pueden haberse formado anticuerpos neutralizantes que hayan anulado o reducido la eficacia del tratamiento con IFN, o el paciente puede haber entrado en la fase progresiva o, simplemente, no responder al tratamiento. En cualquier caso, es necesario un cambio.

Consideraciones especiales

1. Síndrome clínico aislado (SCA): a menudo, el síntoma inicial de la EM cuando aparece por primera vez es la NO, un síndrome agudo del tronco encefálico o la MT. Este primer episodio se conoce como SCA. No todos los pacientes con SCA presentan EMCD. Hay que ofrecer tratamiento con fármacos específicos de la EM a los pacientes con SCA a partir de los resultados de los ensayos CHAMPS (IFN-β1a por vía i.m.), BENEFIT (IFN-β1b) y PreCISe (acetato de glatirámero). Los tres fármacos han puesto de manifiesto una reducción del índice de conversión a EMCD a partir del SCA.

2. La NO puede ser un síntoma inicial de la EM (episodio de SCA) o una enfermedad distinta. Habitualmente, el síntoma inicial es la disminución o pérdida unilateral aguda/semitardía de la visión, el deterioro de la visión cromática y dolor al mover los ojos. La exploración puede revelar la reducción de la agudeza visual en el lado afectado, defecto pupilar aferente relativo e inflamación de la cabeza del nervio óptico. A menudo, las respuestas evocadas visuales ponen de manifiesto una latencia prolongada de la onda P100; la campimetría de Goldman revela un escotoma central u otro defecto de los campos visuales. La RM puede mostrar realce del nervio óptico en el lado afectado en las imágenes en T1 tras la administración de contraste. La NO puede tratarse con metilprednisolona i.v. en una dosis de 1 000 mg durante 3 a 5 días. Este tratamiento acelera la recuperación de la visión, pero no mejora la agudeza visual (Optic Neuritis Treatment Trial). No obstante, reduce el índice de segundo episodio clínico durante 24 meses de seguimiento, disminuyendo así la probabilidad de conversión a EMCD. Puede ofrecerse tratamiento inmunomodulador según el estudio

CHAMPS; las inyecciones semanales de IFN-β1a 30 mg redujeron el índice de conversión a EMCD en un 50 % en los pacientes tratados, pero no en el grupo placebo.

3. La MT es una inflamación aguda o subaguda de la médula espinal. Normalmente se limita a dos o tres segmentos medulares y ocupa menos de dos terceras partes del diámetro transversal de la médula espinal. De modo parecido a la NO, puede ser un precursor de la EM (episodio de SCA) o aparecer de forma independiente (MT postinfecciosa, infecciosa o idiopática). Los síntomas pueden comprender entumecimiento ascendente y parestesias en las piernas, el tronco o el periné, debilidad en las piernas, dificultad para controlar el esfínter vesical o intestinal o pérdida de control de dichos esfínteres, o dolor de espalda. Los datos obtenidos en la exploración dependen del grado de afectación de la médula espinal y pueden revelar una reducción de la sensación a distintas técnicas en las piernas o los brazos, nivel sensitivo medular, paraparesia, reflejos tendinosos profundos alterados y reflejos patológicos. La afectación de todo el diámetro transversal de la médula espinal y la pérdida completa de sensación con paraplejía es más frecuente en la MT postinfecciosa o infecciosa que en la EM. Normalmente, se administra tratamiento con metilprednisolona 1 g durante 3 a 5 días, aunque, a diferencia de la NO, no existen ensayos clínicos con indicios claros de eficacia.

OTRAS ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES

1. La esclerosis concéntrica de Baló es una variante infrecuente de la EM. Se caracteriza por bandas alternas de sustancia blanca desmielinizada y mielinizada en anillos concéntricos o rayas irregulares. Las lesiones pueden ser múltiples o estar mezcladas con otras placas de EM más características. A menudo se trata de una manifestación de la enfermedad agresiva, pero puede aparecer en la EM crónica.

2. La variante de Marburg de la EM es una forma de enfermedad grave (a veces monofásica) que lleva a discapacidad avanzada o muerte en un período que va de semanas a meses. Normalmente es un diagnóstico clínico que se basa en la velocidad y la gravedad de la progresión de la discapacidad neurológica. No se ha demostrado que ningún tratamiento sea sistemáticamente eficaz. La RM revela una afectación cerebral extensa, difusa y confluente que confiere el aspecto de la «encefalitis de la EM». A veces, puede observarse una única lesión aislada en expansión (EM *tumefacta; desmielinización seudotumoral)*. Con frecuencia, estos pacientes se someten a una biopsia cerebral que pone de manifiesto infiltrados inflamatorios y desmielinización importantes. A menudo, los corticoesteroides en altas dosis son ineficaces, aunque suelen probarse. Se ha descrito una mejoría pasajera con pautas de quimioterapia agresivas. Algunos pacientes presentan una evolución más benigna y algunos expertos consideran que representan una enfermedad desmielinizante transicional entre la EM y la encefalomielitis desmielinizante aguda (EMDA).

3. La EMDA es una enfermedad desmielinizante autoinmunitaria, monofásica y aguda que suele darse después de una rinofaringitis (50-75 %) o una vacunación. Los primeros síntomas se perciben al cabo de 7 a 14 días de la infección, y la mayoría de los pacientes requiere ingreso hospitalario dentro de la semana siguiente. Los niños son más propensos a la EMDA que los adultos. La presentación clínica varía según la edad: a menudo, los síntomas iniciales en los niños son fiebre prolongada, cefalea y síndrome del tronco encefálico (desequilibrio/inestabilidad de la marcha, disfasia/disartria, diplopía), mientras que los adultos pueden tener una enfermedad más leve con parestesias y debilidad de las extremidades. Hay que pensar en una posible EMDA cuando:

- **a.** Existe una estrecha relación temporal entre una infección/vacunación y un proceso multifocal del SNC.
- **b.** La RM pone de manifiesto la afectación de más del 50 % de la sustancia blanca y también puede haber afectación de la sustancia gris profunda con presencia de realce en la mayoría/todas las lesiones.
- **c.** El análisis del LCR revela como mucho una ligera pleocitosis linfocítica, aumento de la concentración de proteínas y habitualmente ausencia de bandas oligoclonales.
- **d.** Si se realiza una biopsia (normalmente sólo en las lesiones tumefactas o aisladas),

la anatomía patológica de la EMDA pone de manifiesto infiltración perivascular con macrófagos y linfocitos T y desmielinización restringida a la zona perivascular (a diferencia de la EM).

e. Los rasgos distintivos de la exploración comprenden confusión/desorientación, alteración del nivel de consciencia, ataxia de la marcha, dismetría, disartria, signos del tronco encefálico, sensación anómala y debilidad piramidal.

f. Las opciones de tratamiento comprenden corticoesteroides i.v., plasmaféresis, inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) y quimioterapia citotóxica. La eficacia es variable. En más del 70 % de los pacientes se prevé una recuperación completa; del 10 % al 20 % de los pacientes conservará discapacidad de leve a moderada; un inicio súbito con varios síntomas graves comporta un peor pronóstico y la mortalidad en este grupo de pacientes es del 5 %.

4. La leucoencefalitis aguda hemorrágica, o enfermedad de Weston Hurst, es una forma fulminante de EMDA. Las lesiones patológicas son parecidas a la EMDA. Siempre va precedida de infección respiratoria (con frecuencia por micoplasma). En las muestras anatomopatológicas se observan hemorragias microscópicas e infiltrados neutrófilos perivasculares, además de necrosis de los pequeños vasos sanguíneos y del tejido cerebral circundante. La respuesta al tratamiento es muy reducida y la mortalidad es elevada en esta enfermedad, especialmente en los 2 a 4 días siguientes al diagnóstico.

5. La neuromielitis óptica (NMO; enfermedad de Devic) es una variante de la EM que afecta sobre todo a la médula espinal (mielitis) y los nervios ópticos bilaterales. Puede tener una evolución monofásica o recurrente. Es frecuente en África y Asia, además de en los afroamericanos y en los norteamericanos de origen asiático. Japón es el país con mayor incidencia de NMO, con al menos 10 000 personas afectadas. Normalmente, la mielitis abarca más de tres segmentos medulares y a menudo va acompañada de tumefacción de la médula espinal. La anatomía patológica de la médula espinal y los nervios ópticos revela desmielinización extensa, necrosis y cavitación, lesión axónica aguda y pérdida de oligodendrocitos. El 73 % de los pacientes con NMO tiene anticuerpos IgG frente a la NMO, que van dirigidos contra el canal de agua de acuaporina 4. El 85 % de estos pacientes tiene bandas oligoclonales. La RM cerebral puede revelar pocas lesiones hiperintensas en las imágenes en T2, mientras que la RM de la médula espinal suele poner de manifiesto lesiones extensas. La evolución natural de la NMO es la de una enfermedad neurológica discapacitante y de progresión rápida: el 50 % de los pacientes está en silla de ruedas a los 5 años del diagnóstico y el 60 % acaba con ceguera funcional en el mismo período. El tratamiento inmunodepresor es parcialmente eficaz en los ensayos clínicos no aleatorizados. Puede utilizarse metilprednisolona i.v. y plasmaféresis. Recientemente, se ha demostrado la eficacia del rituximab en ensayos clínicos, con unas puntuaciones de discapacidad significativamente mejores y una disminución del índice de crisis en los pacientes con NMO.

Bibliografía

Barkhof F, Filippi M, Miller D, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain.* 1997;12:2059–2069.

Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, et al. A randomized controlled trial of cortico-steroids in the treatment of acute optic neuritis (Optic Neuritis Treatment Trial or ONTT). *N Engl J Med.* 1992;326:581–588, and 1993;239:1764–1769.

Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2002;346:158–164.

Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, et al. Randomized placebo-controlled trial of monthly IV immunoglobulin therapy in relapsing-remitting MS. *Lancet.* 1997;349:589–593.

Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, et al. Disease modifying therapies in MS: Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology.* 2002;58:169–178.

Hartung HP, Gonsette RE; the MIMS Study Group. Mitoxantrone in progressive MS: a placebo-controlled, randomized, observer-blind European phase III study. *Mult Scler.* 1999;4:325.

Hohol M, Olek MJ, Orav EJ, et al. Treatment of progressive MS with pulse cyclophosphamide/methylprednisolone: response to therapy is linked to the duration of progressive disease. *Mult Scler.* 1999;5:403–409.

IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta 1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology.* 1993;43:655–661.

Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis (the CHAMPS Study Group). *N Engl J Med.* 2000;343:898–904.

Johnson KP, Brooks BB, Ford CC, et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing remitting multiple sclerosis patients observed for 6 years. *Mult Scler.* 2000;6:255–266.

Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, et al. Multiple sclerosis and Epstein-Barr virus. *JAMA.* 2003;289(12):1533–1536.

McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50:121–127.

Miller D, Khan OA, Sheremata WA, et al. A controlled trial of Natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2003;348:15–23.

Noseworth JH, Lucchinetti C, Rodriquez M, et al. Medical progress: multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343:938–952.

Panitch HS, Goodin DS, Francis G, et al. The EVIDENCE study. Comparison of Rebif (Serono) vs. Avonex (Biogen) in relapsing-remitting MS. *Neurology.* 2002;59:1496–1506.

PRISMS Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta 1a in relapsing/remitting multiple sclerosis [erratum appears in *Lancet.* 1999;353:678]. *Lancet.* 1998;352:1498–1504.

NEUROPATÍAS MOTORAS Y NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

8

Anthony A. Amato

Existe un gran número de enfermedades neuromusculares, algunas raras y otras muy frecuentes. Este capítulo y el siguiente presentan las principales enfermedades neuromusculares en orden de secuencia anatómica: motoneuronas, nervios periféricos, uniones neuromusculares y músculos.

ATROFIAS MUSCULARES ESPINALES

Introducción

Se ha identificado una serie de atrofias musculares espinales (AME) según la edad de aparición, el grado de deterioro físico, la esperanza de vida, el patrón de herencia y la localización genética. La mayoría son enfermedades infantiles y la más frecuente, la forma neonatal, la enfermedad de Werdnig-Hoffman, es la principal afección que hay que considerar en el diagnóstico diferencial del «recién nacido hipotónico».

Fisiopatología

1. Los tipos I, II y III de AME son alélicos y están causados por mutaciones en el gen de la motoneurona de la médula espinal (gen *SMN)*, que está situado en el cromosoma 5q13.
2. La enfermedad de Kennedy, o neuronopatía bulboespinal ligada al cromosoma X, está causada por mutaciones (expansión del triplete CAG) en el gen del receptor androgénico.

Pronóstico

1. Existen tres subtipos principales de AME autosómica recesiva:
   a. La AME de tipo I (AME-1), habitualmente conocida como enfermedad de Werdnig-Hoffman, se manifiesta en los primeros 6 meses de vida y la mayoría de los niños afectados no sobrevive más de 2 años.
   b. La AME de tipo II (AME-2), el subtipo neonatal crónico, se presenta entre los 6 y los 18 meses de vida y está asociada a una supervivencia de hasta la segunda o tercera década.
   c. La AME de tipo III (AME-3), más frecuentemente denominada enfermedad de Kugelberg-Welander, se manifiesta después de los 18 meses de vida y puede estar asociada a una esperanza de vida normal.
2. La enfermedad de Kennedy es otra forma progresiva de AME que puede presentarse a una edad temprana o en la edad adulta (según la magnitud de la expansión).

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. La edad de aparición y la gravedad de la debilidad son variables en los distintos tipos

de AME.

2. La mayoría se caracteriza por atrofia y debilidad generalizada, simétrica y más proximal que distal, aunque algunos tipos de enfermedad infrecuentes están asociados a debilidad principalmente en la porción distal de las extremidades.
3. A menudo se observan fasciculaciones en los músculos bulbares y de las extremidades.
4. La sensibilidad es normal y los reflejos tendinosos profundos están reducidos o ausentes.
5. La debilidad bucofaríngea lleva a disfagia y neumonía por aspiración.
6. Con frecuencia, la muerte se debe a insuficiencia respiratoria relacionada con debilidad diafragmática.

Características electrodiagnósticas

1. Habitualmente, los estudios de conducción nerviosa (ECN) sensitiva son normales excepto en la enfermedad de Kennedy, en la que las amplitudes de los potenciales de acción nerviosa sensitivos (PANS) están reducidos debido a una neuronopatía sensitiva asociada.
2. Los ECN motora son normales o presentan una reducción de las amplitudes de los potenciales de acción muscular compuestos (PAMC).
3. La electromiografía (EMG) muestra un aumento de la actividad de inserción y espontánea en forma de potenciales de fibrilación, ondas agudas positivas y potenciales de fasciculación, además de potenciales de acción de unidad motora (PAUM) de activación rápida grandes y polifásicos (es decir, con reducción del reclutamiento).

Datos de laboratorio

1. Las concentraciones séricas de creatina cinasa (CK) son normales o son ligeramente superiores a lo normal.
2. Existen pruebas de ADN para los tipos más frecuentes (tipos I y III de AME, enfermedad de Kennedy).

Tratamiento

1. No existe ningún tratamiento de eficacia demostrada para mejorar la fuerza y la función en los pacientes con diferentes tipos de AME, y los principales tratamientos son complementarios pero condicionan considerablemente en la calidad de vida.
2. La fisioterapia y la ergoterapia son imprescindibles. Aparecen contracturas en las extremidades débiles; hay que iniciar estiramientos pronto, en particular del tendón de

Aquiles, el tracto iliotibial y la cadera.

3. Tratamiento ortopédico.

- **a.** El uso apropiado del tratamiento ortopédico en niños con AME-2 y AME-3 ayuda a la deambulación y retrasa la dependencia de la silla de ruedas.
- **b.** Los dispositivos ortopédicos largos (ortesis de rodilla a pie) pueden estabilizar las rodillas y evitar que se doblen.
- **c.** La ortesis ligera de plástico de rodilla a pie puede tener alguna ventaja, pero resulta difícil mantener el pie recto con este dispositivo, mientras que una bota de caña alta combinada con un dispositivo ortopédico doble y recto, pese a ser más voluminosa e incómoda, proporciona una excelente estabilidad. La elección depende de las preferencias del paciente y del médico.
- **d.** Las férulas nocturnas se utilizan para mantener los pies en ángulo recto respecto a la pierna y para evitar las contracturas de pierna, que afectarán a la deambulación.

4. Cirugía.

- **a.** El tratamiento ortopédico va acompañado con frecuencia de cirugía reparadora de la pierna para mantener las piernas extendidas y evitar contracturas.
- **b.** Una manera sencilla de mantener la función en las piernas con contracturas en el tracto iliotibial, los flexores de la cadera y los flexores de la rodilla consiste en realizar tenotomías percutáneas del tendón de Aquiles, los flexores de la rodilla, los flexores de la cadera y el tracto iliotibial. Con frecuencia, esta intervención permite volver a caminar al niño que depende cada vez más de la silla de ruedas.
- **c.** Puede aparecer escoliosis, que conduce a dolor, alteraciones estéticas e insuficiencia respiratoria. En los niños con molestias debido a una escoliosis superior a 35° se plantea realizar una artrodesis vertebral. Generalmente, la capacidad vital forzada (CVF) debe ser superior al 35 % para reducir al mínimo el riesgo de la cirugía.

5. Insuficiencia respiratoria.

- **a.** Inicialmente, la debilidad de los músculos respiratorios puede tratarse con métodos incruentos (es decir, presión positiva bifásica en las vías respiratorias [BiPAP, *bilevel positive airway pressure*]) y dispositivos para eliminar las secreciones provocadas por la tos. Hay que plantearse el uso de la BiPAP en los pacientes con disnea o indicios de hipopnea nocturna (p. ej., despertares nocturnos frecuentes, cefaleas matinales, hipersomnia diurna), en particular si la CVF es inferior al 50 % del valor teórico.
- **b.** Hay que comentar con el paciente y su familia la posibilidad de una traqueotomía y ventilación mecánica, y ofrecérselas si así lo desean.

6. Consejo genético.

- **a.** Hay que informar a los padres de niños con AME-1, 2 y 3 de que los hijos que tengan en el futuro tienen una probabilidad del 25 % de estar afectados.

b. La enfermedad de Kennedy tiene un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X; por tanto, la siguiente generación de varones no se verá afectada, pero las mujeres, sin duda, serán portadoras.

c. Existen pruebas de diagnóstico prenatal para cada uno de los subtipos de AME.

PARAPLEJÍA ESPÁSTICA HEREDITARIA

Introducción

1. Las paraplejías espásticas hereditarias (PEH) son un grupo de trastornos clínicamente heterogéneos caracterizados por la espasticidad progresiva de las extremidades inferiores. Existen más de 30 subtipos genéticamente diferenciados.
2. Este grupo de trastornos se subdivide según el patrón de herencia, la edad de aparición y la presencia de defectos neurológicos adicionales.
3. La prevalencia de las PEH oscila entre 2 y 4,3 casos por cada 100 000 habitantes en diferentes poblaciones.

Fisiopatología

1. La PEH puede heredarse de forma autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X (v. www.genetests.com y Amato y Russell, 2008).
2. La herencia autosómica dominante representa aproximadamente el 70 % de las PEH puras (sin signos neurológicos adicionales, aparte de la espasticidad progresiva). Cerca del 40 % se debe a mutaciones en el gen de la espastina y el 10 % está causado por mutaciones en el gen de la atlastina.
3. Alrededor del 10 % de las mutaciones autosómicas recesivas aparece en el gen que codifica la paraplejina (SPG7).
4. La SPG1 ligada al cromosoma X está causada por mutaciones en el gen que codifica la molécula de adhesión celular L1 (L1CAM). La SPG2 ligada al cromosoma X está causada por mutaciones en el gen de la proteína proteolipídica.

Pronóstico

Normalmente, la enfermedad sólo es lentamente progresiva y la esperanza de vida no se ve afectada en las formas «puras», pero puede verse acortada en las formas «complicadas» (v. «Cuadro clínico» a continuación).

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. Si sólo hay espasticidad y afectación sensitiva, los pacientes pueden clasificarse en la categoría de «PEH pura», y si hay atrofia óptica, sordera, enfermedad extrapiramidal, demencia, ataxia, neuropatía periférica o amiotrofia asociadas pertenecerán a la

categoría de «PEH complicada».

2. La edad de aparición es variable: desde la infancia hasta la edad adulta.

3. La heterogeneidad clínica y genética es considerable entre y dentro de las familias afectadas de PEH.

Datos de laboratorio

1. Generalmente el líquido cefalorraquídeo (LCR) es normal, aunque se observa un aumento de la concentración de proteínas en algunos pacientes.

2. Las imágenes de resonancia magnética (RM) pueden poner de manifiesto atrofia de la médula espinal y a veces de la corteza cerebral.

3. Hay pruebas genéticas disponibles para algunos tipos de PEH (v. www.genetests.com).

Tratamiento

1. No existen fármacos específicos para enlentecer la evolución de la enfermedad.

2. El tratamiento es complementario con fisioterapia y ergoterapia.

3. Los estiramientos son importantes para evitar contracturas.

4. Pueden ser necesarios dispositivos ortopédicos o andadores para estabilizar la marcha.

5. Espasticidad.

- **a.** Baclofeno, 5 mg por vía oral (v.o.) 3 veces/día para empezar. La dosis puede aumentarse hasta 80 mg/día (20 mg 4 veces/día) según se tolere y sea necesario.
- **b.** Tizanidina (2 mg 3 veces/día) para empezar. La dosis puede aumentarse hasta 12 mg 3 veces/día según se tolere y sea necesario.
- **c.** Diazepam (2 mg 2 veces/día). La dosis puede aumentarse hasta 10 mg 4 veces/día según se tolere y sea necesario.
- **d.** Las bombas implantadas que liberan baclofeno continuamente en el espacio intratecal son muy eficaces, pero pueden migrar y presentan riesgo de infección, hemorragia y dolor radicular.

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

Introducción

1. La enfermedad de la motoneurona, término general para la degeneración de la motoneurona superior (MNS) y la enfermedad de la motoneurona inferior (MNI), se divide en cuatro síndromes clínicos que reflejan un espectro de enfermedad: cada síndrome puede existir de forma pura o evolucionar hasta abarcar signos tanto de la MNS como de la MNI y extenderse de una región de la musculatura a zonas adyacentes.

- **a.** La atrofia muscular primaria es una degeneración de las células del asta anterior sin afectación de la MNS. Habitualmente se afecta primero una extremidad.
- **b.** La parálisis bulbar progresiva de aparición en el adulto es el resultado de la degeneración de los núcleos bulbares; inicialmente presenta poca o ninguna disfunción de las células del asta anterior de la médula ósea o signos de la motoneurona superior asociados.
- **c.** La esclerosis lateral primaria es una degeneración del tracto corticoespinal que no afecta a la MNI.
- **d.** La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es el arquetipo de esta clase de enfermedad y se presenta con combinaciones variables de las alteraciones precedentes, es decir, signos tanto de la MNS como de la MNI que afectan a la musculatura bulbar y somática.

2. La atrofia muscular progresiva representa aproximadamente el 10 %; la esclerosis lateral primaria sólo del 1 % al 3 %, y la parálisis bulbar progresiva del 1 % al 2 % de las enfermedades de la motoneurona. La ELA es la más frecuente, con una incidencia de 0,4 a 3 casos por cada 100 000 habitantes en todas las partes del mundo y una prevalencia de 4 a 6 casos por cada 100 000 habitantes.

Fisiopatología

1. La mayoría de los casos de ELA son esporádicos, pero hasta el 10 % son familiares. Aproximadamente el 25 % de los casos de ELA familiar están causados por mutaciones en el gen que codifica la superóxido dismutasa 1 *(SOD1)* de cobre/cinc (Cu/Zn). Otras formas heredadas son menos frecuentes.

2. La base patógena de la ELA esporádica se desconoce, pero hay numerosas teorías[1].

Pronóstico

1. La ELA y la ELA familiar son parecidas desde el punto de vista clínico y anatomopatológico.

2. La evolución de la ELA es constante, con un deterioro lineal de la fuerza con el paso del tiempo. La mediana de supervivencia del tipo tradicional de la enfermedad es de unos 3 años, pero depende de la idoneidad del apoyo respiratorio y nutricional.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. Muchos pacientes presentan únicamente signos de la MNI o signos de la MNS en los primeros estadios de la enfermedad.
2. Normalmente, la debilidad y la atrofia muscular en las extremidades aparecen de manera asimétrica y en las zonas distales, y luego se extienden por el SNC hasta afectar a grupos contiguos de motoneuronas.
3. La afectación bulbar se manifiesta inicialmente como una disfagia o disartria que puede presentar componentes lingual, bucal y espástico.
4. Los criterios de El Escorial para el diagnóstico de la ELA se elaboraron a efectos de investigación, pero se utilizan a modo de directrices clínicas:
   a. El diagnóstico de «ELA confirmada» exige la presencia de signos de la MNS o la MNI en la región bulbar, además de como mínimo en dos de las otras tres regiones de la médula espinal (es decir, cervical, dorsal y lumbosacra).
   b. La «ELA probable» se define por signos de la MNS y la MNI en como mínimo dos regiones (algunos signos de la MNS deben ser rostrales a los déficits de la MNI).
   c. La «ELA posible» exige signos de la MNS y la MNI tan sólo en una región, signos sólo de la MNS en dos o más regiones, o signos de la MNI rostrales a los signos de la MNS.
   d. Los criterios electrofisiológicos para el diagnóstico de la degeneración confirmada de la MNI exigen *1)* presencia de potenciales de fibrilación; *2)* PAUM de gran amplitud y larga duración, y *3)* reducción del reclutamiento. Los indicios EMG de degeneración de la MNI en dos músculos inervados por dos nervios y dos raíces nerviosas diferentes en una extremidad pueden sustituir a los indicios clínicos de pérdida de MNI en la extremidad. El cumplimiento de los criterios de El Escorial para el diagnóstico de ELA confirmada o incluso probable puede ser difícil incluso en pacientes con enfermedad avanzada.

[1] *Nota del revisor:* datos muy recientes han puesto de manifiesto que en la mayoría de los casos de ELA se produce un depósito anómalo de dos proteínas, la TDP-43 y, en menor medida, la FUS, lo que sugiere que esta enfermedad se debe a una alteración en el procesado del ARN.

Características electrodiagnósticas

1. Los ECN sensitiva son normales.
2. Los ECN motora pueden ser normales o poner de manifiesto una reducción de las amplitudes debida a atrofia. Las latencias distales y las velocidades de conducción son normales o sólo revelan un leve enlentecimiento proporcional al grado de pérdida axónica.
3. No hay indicios de bloqueo de la conducción u otros rasgos distintivos de desmielinización primaria.
4. La EMG pone de manifiesto desnervación activa en forma de potenciales de fibrilación y ondas agudas positivas, como se ha observado antes. La primera alteración son los potenciales de fasciculación debidos a la hiperexcitabilidad/inestabilidad que aparece antes de la degeneración de la unidad motora.

Tratamiento

1. Riluzol.
   a. Dos ensayos clínicos controlados han demostrado que una dosis de 50 mg v.o. de riluzol 2 veces/día prolonga 2-3 meses la supervivencia sin traqueotomía. Por desgracia, los estudios no constataron que el riluzol mejorara la fuerza muscular ni la calidad de vida.
   b. Se cree que el riluzol actúa mediante la inhibición de la liberación de glutamato en las terminales presinápticas.
   c. Los efectos secundarios comprenden náuseas, molestias abdominales y hepatotoxicidad.
   d. Realizar pruebas de la función hepática cada mes durante 3 meses y luego cada 3 meses mientras dure el tratamiento con riluzol. La hepatotoxicidad es reversible una vez que se retira.
2. Tratamiento complementario.
   a. Pese a la ausencia de tratamiento eficaz para detener o invertir la evolución de la enfermedad, hay numerosas medidas terapéuticas que mejoran la calidad de vida en los pacientes con ELA y sus variantes.
   b. La fisioterapia, la ergoterapia, el tratamiento nutricional, el tratamiento respiratorio y el apoyo psicológico son imprescindibles. Habitualmente los pacientes son atendidos de forma ambulatoria como mínimo cada 3 meses por un equipo de terapeutas.
   c. En las situaciones apropiadas, se requiere una evaluación psiquiátrica, digestiva y pulmonar, así como asistencia social.

d. El neurólogo es responsable de coordinar la atención y de exponer las cuestiones relacionadas con los cuidados terminales.

3. Fisioterapia.

a. Estiramientos pasivos y activos para evitar contracturas.

b. Evaluar la marcha y las necesidades (es decir, bastón, andador, silla de ruedas).

4. Ergoterapia.

a. Hay que evaluar a los pacientes para determinar si necesitan dispositivos de adaptación (p. ej., brazos articulados).

b. Hay que realizar una evaluación del hogar del paciente para determinar la necesidad de ayudas en el hogar.

5. Disartria.

a. Un logopeda debe evaluar a los pacientes.

b. Pueden proporcionarse técnicas para ayudar al paciente a articular las palabras.

c. Los pacientes pueden utilizar distintos dispositivos para mejorar el habla y dispositivos computarizados accionados por un interruptor o por la luz.

6. Disfagia.

a. La nutrición se ve afectada a causa de la disfagia asociada que aparece con la debilidad bulbar.

b. Hay que añadir complementos de concentrados de proteínas e hipercalóricos a la alimentación.

c. Cuando la disfagia es grave, se recomienda realizar una gastrostomía endoscópica percutánea (GEP). Algunos estudios han demostrado que la nutrición mediante GEP o gastroyeyunostomía mejora la calidad de vida y la supervivencia en unos meses.

1) Lo ideal es colocar la sonda de gastrostomía endoscópica percutánea antes de que la CVF disminuya por debajo del 50 % para reducir los riesgos de la intervención quirúrgica.

2) La colocación de una sonda de gastrostomía endoscópica percutánea no evita la aspiración.

7. Salivación.

a. El babeo y la salivación pueden ser un problema derivado de la disfagia.

b. Los antidepresivos tricíclicos (ADT) (p. ej., 10-100 mg v.o. de amitriptilina a la hora de acostarse) poseen propiedades anticolinérgicas que pueden reducir las secreciones. Además, no es infrecuente que los pacientes padezcan una depresión reactiva que puede mejorar con la adición de un antidepresivo.

c. Los parches de escopolamina son útiles si la saliva se acumula y provoca aspiración.

d. Otros fármacos que pueden utilizarse son:

1) Glicopirrolato 1-2 mg v.o. 2-3 veces/día.

2) Benzotropina 0,5-2 mg/día.

3) Hidrocloruro de trihexifenidilo de 1 mg/día a 5 mg 3 veces/día.

4) Atropina de 2,5 mg/día a 5 mg 3 veces/día.

e. La inyección de toxina botulínica en las glándulas salivales tiene efectos beneficiosos en los pacientes con hipersalivación resistente al tratamiento, pero se recomienda precaución, ya que puede llevar a un aumento de la debilidad faríngea.

8. Algunos pacientes refieren moco espeso, especialmente cuando utilizan los fármacos antes mencionados para tratar la hipersalivación. Los tratamientos eficaces son:

a. Los β-bloqueantes como el propranolol y el metoprolol pueden ser de ayuda.

b. Acetilcisteína 400-600 mg/día v.o. en 1-3 dosis fraccionadas o mediante nebulizador (3-5 ml de solución al 20 % cada 3-5 h).

9. Espasticidad.

a. Empezar con 5 mg v.o. de baclofeno 3 veces/día. La dosis puede aumentarse hasta 80 mg/día (20 mg 4 veces/día) según se tolere y sea necesario.

b. Empezar con 2 mg de tizanidina 3 veces/día. La dosis puede aumentarse hasta 12 mg 3 veces/día según se tolere y sea necesario.

c. Diazepam 2 mg 2 veces/día. La dosis puede aumentarse hasta 10 mg 4 veces/día según se tolere y sea necesario.

d. La implantación de una bomba intratecal puede ser muy beneficiosa si los fármacos orales no son suficientes.

10. Afectación seudobulbar.

a. Puede utilizarse un antidepresivo, en especial en los pacientes con depresión subyacente.

b. Amitriptilina 10-25 mg a la hora de acostarse y aumentar la dosis hasta 100 mg según sea necesario.

11. Estreñimiento.

a. Puede producirse estreñimiento como consecuencia de la debilidad de los músculos de la cadera y abdominales, la reducción de la actividad física, los fármacos anticolinérgicos y antiespásticos, y los opioides.

b. El tratamiento comprende el aumento del consumo de fibra alimentaria y líquidos, la adición de laxantes formadores de masa y el uso de supositorios o enemas según sea necesario.

12. Insuficiencia respiratoria.

a. La mayoría de los pacientes con ELA mueren como consecuencia de la insuficiencia respiratoria; por tanto, es importante realizar una evaluación para detectar los signos y síntomas de deterioro respiratorio durante cada consulta clínica.

b. A los pacientes con CVF inferior al 50 % o a los que tienen disfunción

respiratoria sintomática se les ofrece apoyo ventilatorio no invasivo, normalmente BiPAP y, al principio, por la noche.

c. Las presiones inspiratoria y espiratoria se ajustan según el alivio de los síntomas y la tolerancia del paciente.

d. Sólo unos pocos pacientes desean una traqueotomía y ventilación mecánica, porque esta intervención prolonga la supervivencia, aunque en condiciones de baja calidad de vida; asimismo, el tratamiento es caro y oneroso para la familia. No obstante, es una decisión que debe tomar el paciente. Hay que ofrecer la traqueotomía a los pacientes junto con orientación realista respecto a qué implica para éste y la familia.

e. La disnea intermitente y la ansiedad que la acompaña pueden tratarse con 0,5-2 mg de lorazepam por vía sublingual, con opiáceos (p. ej., 5 mg de morfina) o con 5-10 mg por vía intravenosa (i.v.) de midazolam (lentamente) en caso de disnea grave.

f. La disnea constante puede tratarse con 2,5 mg de morfina cada 4 h para empezar o con infusión continua de morfina además de diazepam, lorazepam o midazolam para la ansiedad asociada.

g. La torazina (25 mg cada 4-12 h por vía rectal o 12,5 mg i.v. cada 4-12 h) puede aliviar la agitación terminal.

13. Dolor.

a. Como mínimo el 50 % de los pacientes sufre dolor debido a los calambres, la espasticidad, la reducción de la amplitud de movimiento y las contracturas relacionadas con la debilidad, así como presión cutánea debida a la limitación de los movimientos.

b. Para tratar el dolor puede utilizarse la colocación y recolocación cuidadosa del paciente, masajes, fisioterapia para evitar las contracturas, fármacos antiespásticos, antidepresivos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y opioides.

14. Cuestiones psicosociales.

a. La depresión no es infrecuente en los pacientes y en los familiares.

b. Ambos pueden beneficiarse de los grupos de apoyo de la zona.

c. Antidepresivos.

POLIOMIELITIS AGUDA

Introducción

1. La poliomielitis es infrecuente en los países desarrollados debido al uso sistemático de la vacuna antipoliomielítica; no obstante, no todo el mundo está vacunado, lo que reduce la inmunidad de grupo.
2. Hay otros virus que provocan una enfermedad parecida a la poliomielitis (p. ej., virus de Coxsackie, virus del Nilo Occidental).
3. Hay casos infrecuentes debidos a la transmisión a través de las heces del virus de un niño inoculado a adultos no vacunados.

Fisiopatología

1. El virus suele transmitirse al anfitrión por vía oral o respiratoria. El virus prolifera y a continuación aparece la viremia.
2. El virus llega al sistema nervioso periférico (SNP) a través de la unión a los receptores y las terminales de los nervios motores distales.
3. El transporte posterior a las células del asta anterior de la médula espinal se produce con la destrucción inflamatoria de las motoneuronas en la médula espinal y el tronco encefálico.

Pronóstico

La mayoría de las personas infectadas se recupera, pero en un grado variable. Al final de la vida, algunos pacientes experimentan debilidad y dolor en los músculos que se vieron afectados (v. «Síndrome pospoliomielítico», a continuación).

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. La mayoría de las personas (98 %), especialmente los niños, sufre una enfermedad sistémica inespecífica leve durante 1 a 4 días: dolor de garganta, vómitos, dolor abdominal, febrícula, cansancio con facilidad y cefalea leve.
2. La enfermedad neurológica central es una meningitis febril.
3. Un pequeño porcentaje (2 %) sufre después rigidez de cuello y espalda, fasciculaciones y debilidad asimétrica o focal con afectación de las extremidades o la musculatura bulbar.

4. Tras la enfermedad inicial y la fase de parálisis, tiene lugar un restablecimiento de la función en mayor o menor grado durante los siguientes 4 a 8 años.

Datos de laboratorio

1. El análisis del LCR suele revelar el aumento de la concentración de proteínas y pleocitosis, inicialmente con linfocitos y leucocitos polimorfonucleares, y después con predominio de linfocitos. El número de células suele ser inferior a 100 células/mm^3.
2. El diagnóstico puede confirmarse mediante el cultivo del virus causal, aunque la sensibilidad es baja. También puede obtenerse el valor de anticuerpos en la fase aguda y convaleciente.

Hallazgos electrofisiológicos

1. Los ECN sensitiva son normales.
2. Las amplitudes de los PAMC pueden ser menores en los pacientes con atrofia muscular profunda.
3. Las velocidades de conducción motora y las latencias distales son normales o se muestran ligeramente alteradas en estas personas, en concordancia con el grado de pérdida de fibras grandes.
4. La EMG revela una reducción del reclutamiento de PAUM inicialmente, con ondas agudas positivas y potenciales de fibrilación al cabo de 2 a 3 semanas de la aparición de la parálisis.

Tratamiento

1. Aparte del tratamiento complementario no existe ningún tratamiento específico.
2. Hay que controlar estrechamente la respiración y proporcionar ventilación mecánica si es necesario.
3. Hay que administrar apoyo nutricional si el paciente no puede comer por sí solo.
4. La fisioterapia y la ergoterapia son imprescindibles para mejorar la función.
5. Puede utilizarse un antiepiléptico (p. ej., gabapentina) o un antidepresivo para tratar el dolor asociado que con frecuencia acompaña a la enfermedad aguda.

SÍNDROME POSPOLIOMIELÍTICO

Introducción

Hasta el 25 % al 60 % de los pacientes con antecedentes de poliomielitis paralítica presentan síntomas neuromusculares nuevos al cabo de 20 o 30 años de la crisis aguda inicial.

Fisiopatología

Se cree que las motoneuronas no afectadas por la poliomielitis crean brotes para volver a inervar las fibras musculares previamente desnervadas. Estas unidades motoras que son más grandes pueden estar sometidas a una mayor tensión en comparación con las unidades motoras normales, lo que lleva a una degeneración gradual con el tiempo en algunas de ellas.

Pronóstico

La evolución y los síntomas son muy variables pero, por norma general, la debilidad muscular progresa lentamente, si es que progresa.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. Los pacientes con síndrome pospoliomielítico refieren cansancio progresivo (80-90 %), múltiples artralgias (70-87 %) y mialgias (70-85 %).
2. Del 50 % al 80 % de los pacientes también sufre una pérdida progresiva de la fuerza y atrofia muscular. Normalmente, esta debilidad progresiva ataca a los músculos afectados previamente, pero a veces también puede afectar a músculos que se pensaba que no estaban clínicamente afectados en el momento de la infección aguda.
3. También son frecuentes los calambres y las fasciculaciones.

Datos de laboratorio

1. A diferencia de la poliomielitis aguda, el LCR no presenta pleocitosis ni viriones.
2. Las concentraciones séricas de CK pueden estar ligeramente elevadas.

Hallazgos electrofisiológicos

1. Los ECN sensitiva son normales.
2. Las amplitudes de los PAMC pueden ser menores en los pacientes con atrofia muscular profunda.
3. Las velocidades de conducción motora y las latencias distales son normales o sólo ligeramente anómalas en proporción al grado de pérdida de fibras grandes.
4. La EMG revela desnervación activa en forma de ondas agudas positivas y potenciales de fibrilación, potenciales de fasciculación y reducción del reclutamiento de PAUM inestables, polifásicos, de gran amplitud y de larga duración.

Tratamiento

1. No existen tratamientos específicos contra el síndrome pospoliomielítico.
2. El tratamiento es complementario y parecido al de otros trastornos de la motoneurona.
3. La fisioterapia y la ergoterapia pueden ser beneficiosas.
4. Un reciente ensayo clínico controlado con placebo y doble ciego demostró que la piridostigmina no tiene ningún efecto beneficioso.
5. Las mialgias pueden aliviarse con ADT.
6. La disfagia, la disartria y la insuficiencia respiratoria graves se tratan tal como se ha expuesto en el apartado «Esclerosis lateral amiotrófica».

SÍNDROME DE LA PERSONA RÍGIDA/LAS EXTREMIDADES RÍGIDAS

Introducción

1. Moersch y Woltman fueron los primeros en describir a 14 pacientes con este trastorno, que denominaron «síndrome del hombre rígido».
2. Puesto que el trastorno es más frecuente en la mujer que en el varón, ahora se prefiere el término «síndrome de la persona rígida» (SPR).
3. Algunas autoridades han subdividido clínicamente el SPR en tres tipos:
   a. Encefalomielitis progresiva con hipertonía.
   b. SPR típico.
   c. Síndrome de las extremidades rígidas.
4. Hay una mayor incidencia de diabetes de tipo 1 y distintos trastornos autoinmunitarios.
5. Existen informes de SPR asociados a linfoma de Hodgkin, carcinoma microcítico de pulmón, y cáncer de colon y de mama.
6. El SPR también puede aparecer en pacientes con miastenia grave o timoma.

Fisiopatología

El SPR es un trastorno autoinmunitario provocado por anticuerpos dirigidos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD, *glutamic acid decarboxylase)* y la anfifisina.

Pronóstico

Los pacientes presentan hipertonía y rigidez del tronco y la columna vertebral progresivas. Los tratamientos inmunomoduladores pueden modular la evolución de la enfermedad, pero la mayoría de los pacientes queda con una discapacidad considerable y progresiva.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. La encefalomielitis progresiva con hipertonía es un trastorno de evolución rápida que está asociado a rigidez generalizada, encefalopatía, mioclono y dificultad respiratoria que suele ser mortal en cuestión de 6 a 16 semanas.
2. SPR típico

a. Se caracteriza por hipertonía y espasmos episódicos que afectan a los músculos del tronco y las extremidades en la segunda a sexta décadas de vida. Normalmente, la zona de las cinturas es la que se ve afectada primero.

b. La activación de los músculos que se utilizan para caminar y los ruidos fuertes u otros tipos de sobresalto provocan espasmos involuntarios típicos en los músculos grandes del tronco, pero pueden aparecer episodios intensos de contracciones sin estos estímulos.

c. Normalmente, la rigidez y los espasmos musculares llevan al deterioro de la marcha con caídas esporádicas.

d. Los pacientes pueden referir disnea secundaria a tirantez torácica a causa de la rigidez de los músculos torácicos.

e. La distonía neurovegetativa paroxística caracterizada por episodios transitorios de hiperreflexia, diaforesis, taquipnea, taquicardia, hipertensión arterial, dilatación y muerte súbita esporádica puede acompañar a los episodios de espasmos musculares.

f. Aproximadamente el 10 % de los pacientes sufre crisis epilépticas o mioclono generalizados.

g. Con frecuencia, la exploración física revela lordosis lumbar exagerada e hipertrofia de los músculos paraespinales secundaria a la contracción muscular continua.

3. El síndrome de las extremidades rígidas se caracteriza por hipertonía y espasmos focales asimétricos en la porción distal de las extremidades o la cara.

Datos de laboratorio

1. Se observan autoanticuerpos dirigidos contra la GAD de 64 kDa en el 60 % de los casos autoinmunitarios de SPR y a veces sólo son evidentes después de repetir las pruebas durante meses o años.

2. Los anticuerpos están dirigidos contra una proteína presináptica de 128 kDa (la anfifisina) que está presente en algunos pacientes con presunto SPR paraneoplásico.

3. A menudo, el LCR es anómalo en los pacientes con SPR y presenta un aumento de la síntesis de inmunoglobulina G (IgG), bandas oligoclonales y anticuerpos anti-GAD.

4. Otros autoanticuerpos y alteraciones analíticas están asociados a trastornos autoinmunitarios paralelos (p. ej., tiroiditis de Hashimoto, anemia perniciosa, hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal, miastenia grave, lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide).

5. Las concentraciones séricas de CK pueden estar ligeramente elevadas.

Hallazgos electrofsiológicos

1. Los estudios de conducción sensitiva y motora son normales.
2. La EMG muestra unos PAUM de aspecto normal, pero que se activan continuamente.

Tratamiento

1. Tratamiento sintomático.
   a. Normalmente se inicia el tratamiento sintomático con 2 mg de diazepam 2 veces/día y se aumenta gradualmente la dosis hasta 5-20 mg 3-4 veces/día. Estos pacientes toleran unas dosis enormes de diazepinas y pueden beneficiarse de éstas si se introducen lentamente.
   b. La siguiente opción es 5 mg v.o. de baclofeno 3 veces/día, con un aumento de la dosis hasta 20 mg 4 veces/día.
   c. Puede probarse 300-800 μg/día de baclofeno intratecal si otros fármacos no se toleran o no surten efecto.
   d. Otros fármacos sintomáticos que podrían ser beneficiosos son el clonazepam, el dantroleno, el metocarbamol, el valproato, la vigabatrina, la gabapentina y la inyección de toxina botulínica.
2. Pueden probarse distintos tipos de inmunoterapia para tratar la enfermedad autoinmunitaria subyacente, pues se ha demostrado que son beneficiosos en ensayos clínicos pequeños.
   a. Debe intentarse el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) en una dosis de 2 g/kg cada mes durante 3 meses y, si resulta eficaz, después ampliar el intervalo de administración o reducir la dosis según la respuesta del paciente.
   b. La plasmaféresis y las IGIV son útiles para reducir los espasmos y la frecuencia de las crisis, pero deben repetirse a intervalos de varias semanas o meses y, por tanto, no son tratamientos curativos.
   c. Si las IGIV son ineficaces, se realiza un prueba de prednisona 0,75-1,5 (mg/kg)/día durante 2 semanas, y luego 0,75-1,5 mg/kg a días alternos durante 2-4 meses. Si la prednisona resulta beneficiosa, se reduce progresivamente la dosis de prednisona hasta la dosis más baja que controla los síntomas. No se recomienda utilizar prednisona en los diabéticos.
   d. Pueden probarse otros inmunodepresores (p. ej., rituximab, azatioprina, micofenolato de mofetilo; tabla 8-1).

TABLA 8-1 **Tratamientos inmunodepresores e inmunomoduladores utilizados habitualmente en los trastornos neuromusculares**

Fármaco	Vía de administración	Dosis	Efectos secundarios	Seguimiento
Prednisona	v.o.	1-1,5 mg/kg hasta 100 mg/día durante 2-4 semanas, luego 100 mg a días alternos; dosis única matinal	Hipertensión arterial, retención hídrica y aumento de peso, hiperglucemia, hipopotasemia, cataratas, irritación gástrica, osteoporosis, infección, necrosis femoral aséptica	Peso, tensión arterial, glucosa/potasio sérico, formación de cataratas
Metilprednisolona	i.v.	1 g en 100 ml de solución salina isotónica durante 1-2 h/día o a días alternos hasta 3-6 dosis	Arritmia, rubefacción, disgeusia, ansiedad, insomnio, retención hídrica y aumento de peso, hiperglucemia, hipopotasiemia, infección	Frecuencia cardíaca, tensión arterial, glucosa/potasio sérico
Azatioprina	v.o.	2-3 (mg/kg)/día, dosis única matinal	Enfermedad seudogripal, hepatotoxicidad, pancreatitis, leucocitopenia, macrocitosis, neoplasia, infección, teratogenia	Hemograma completo, enzimas hepáticas
Metotrexato	v.o.	7,5-20 mg/semana, dosis única o fraccionada; administración 1 día/semana	Hepatotoxicidad, fibrosis pulmonar, infección, neoplasia, infertilidad, leucocitopenia, alopecia, irritación gástrica, estomatitis, teratogenia	Hemograma completo, enzimas hepáticas mensuales; considerar biopsia hepática al alcanzar 2 g de dosis acumulada
	i.v./i.m.	20-50 mg por semana; administración 1 día/semana	Igual que por v.o.	Igual que por v.o.
Ciclofosfamida	v.o.	1,5-2 (mg/kg)/día; dosis única matinal	Mielosupresión, esterilidad, cistitis hemorrágica, alopecia, infecciones, neoplasia, teratogenia	Análisis de orina, hemograma completo mensual
	i.v.	1 g/m^2	Igual que por v.o. (aunque más graves) y náuseas/vómitos, alopecia	Análisis de orina, hemograma diario a semanal
Clorambucilo	v.o.	4-6 mg/día en dosis única matinal	Mielosupresión, hepatotoxicidad, neoplasia, esterilidad, teratogenia, infección	Enzimas hepáticas, hemograma completo mensual
Ciclosporina	v.o.	4-6 (mg/kg)/día fraccionados en 2 tomas diarias	Nefrotoxicidad, hipertensión arterial, infección, hepatotoxicidad, hirsutismo, temblor, hiperplasia gingival, teratogenia	Tensión arterial, concentración plasmática de ciclosporina mensual, concentración sérica de urea/creatinina, enzimas hepáticas

Micofenolato de mofetilo	v.o.	Adultos (1-1,5 g 2 veces/día). Niños (600 mg/m^2, dosis de 2 veces/día; no más de 1 g/día en pacientes con insuficiencia renal)	Mielosupresión, hipertensión arterial, temblor, diarrea, náuseas, vómitos, cefalea, sinusitis, confusión, ambliopía, tos, teratogenia, infección, neoplasia	Se realizan hemogramas completos semanalmente durante 1 mes, 2 veces al mes durante el segundo y tercer mes, y luego 1 vez al mes durante el primer año
Gamma-globulina	i.v.	2 g/kg durante 2-5 días; luego cada 4-8 semanas según sea necesario	Hipotensión arterial, arritmia, diaforesis, rubefacción, nefrotoxicidad, cefalea, meningitis aséptica, anafilaxia, accidente cerebrovascular	Frecuencia cardíaca, tensión arterial, concentración sérica de urea/ creatinina
Rituximab	i.v.	375 mg/m^2 por semana × 4 semanas o 750 mg/m^2 (hasta 1 g) × 2 semanas	Complejo de síntomas relacionado con la infusión (p. ej., hipotensión arterial, exantema, escalofríos, urticaria, angioedema, broncoespasmo), astenia, cefalea, náuseas, vómitos, mareo, infección	Hemogramas periódicos, evitar vacunas atenuadas

i.m., intramuscular; i.v., intravenosa; v.o., vía oral.
Modificada de Amato AA, Russell J. *Neuromuscular Disease*. New York: McGraw-Hill; 2008, con autorización.

SÍNDROME DE ISAACS (SÍNDROME DE ACTIVIDAD MUSCULAR CONTINUA)

Introducción

1. El trastorno está causado por la hiperexcitabilidad de los nervios motores, que se traduce en una activación continua de las fibras musculares.
2. La mayoría de los pacientes presenta esta enfermedad de manera esporádica, aunque se han descrito varias familias con herencia autosómica dominante evidente. El síndrome de Isaacs puede darse en asociación con otros trastornos autoinmunitarios (p. ej., lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, celiaquía).
3. Se ha descrito neuromiotonía paraneoplásica con carcinoma de pulmón, plasmocitoma y linfoma de Hodgkin.
4. El síndrome de Isaacs puede aparecer en pacientes con miastenia grave o timoma.
5. La miocimia o la neuromiotonía generalizada pueden complicar las neuropatías hereditarias sensitivomotoras (p. ej., enfermedad de Charcot-Marie-Tooth [CMT]), las polineuropatías desmielinizantes inflamatorias crónicas (PDIC) o agudas y la ataxia episódica autosómica dominante.

Fisiopatología

El síndrome de Isaacs es una enfermedad autoinmunitaria provocada por autoanticuerpos dirigidos contra los canales de potasio dependientes de voltaje (VGCC, *voltage-gated calcium chanel)* que están situados en los nervios periféricos.

Pronóstico

La mayoría de los pacientes responde bien al tratamiento.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. Normalmente, el síndrome de Isaacs aparece en la edad adulta, pero también se ha observado en el recién nacido.
2. Los pacientes manifiestan rigidez muscular difusa, contracciones musculares generalizadas (miocimia), calambres, aumento de la sudoración y, de vez en cuando, síntomas del SNC (p. ej., confusión, alucinaciones, insomnio).
3. Las miocimias persisten durante el sueño.

4. La rigidez muscular empeora con la actividad voluntaria del segmento corporal afectado.
5. Algunos pacientes pueden tener dificultades para relajar los músculos después de la contracción máxima (es decir, seudomiotonía).
6. Algunos pacientes sufren adormecimiento, parestesias y debilidad.

Datos de laboratorio

1. Pueden detectarse anticuerpos dirigidos contra los CPDV en el suero y el LCR.
2. En ocasiones, los pacientes presentarán otras características analíticas asociadas a enfermedades autoinmunitarias concurrentes.
3. El LCR puede presentar un aumento de la concentración de proteínas, de la concentración de inmunoglobulinas y de bandas oligoclonales.

Hallazgos electrofisiológicos

1. Con frecuencia, se observan posdescargas tras unos estudios de conducción motora normales.
2. El EMG revela activación continua de los PAUM.
3. Las descargas anómalas más frecuentes son combinaciones de potenciales de fasciculación, dobletes, tripletes, multipletes, descargas repetitivas complejas y miocimias.

Tratamiento

1. En algunos pacientes son beneficiosas distintas modalidades de inmunomodulación, entre las cuales se encuentran la plasmaféresis, las IGIV y el tratamiento con corticoesteroides. Se recomienda tratar a los pacientes de modo similar a los que padecen PDIC, como se expone en las páginas 213-216.
2. El tratamiento sintomático con antiepilépticos (p. ej., fenitoína, carbamazepina y gabapentina) también puede ser útil, quizá mediante la reducción de la excitabilidad neuronal por medio del bloqueo de los canales de sodio.

TÉTANOS

Introducción

1. El tétanos es una afección médica potencialmente mortal como consecuencia de la producción *in vivo* de una neurotoxina procedente de la bacteria *Clostridium tetani*.
2. *C. tetani* produce tetanoespasmina.
3. Se calcula que cada año más de un millón de personas en el mundo presentan signos de intoxicación clínica secundaria a infecciones por *C. tetani*. Distintos organismos gubernamentales registran unos 150 casos de tétanos cada año en Estados Unidos.

Fisiopatología

1. Normalmente, las bacterias o sus esporas entran en el organismo a través de una herida leve.
2. En el SNC, la toxina tetánica destruye las proteínas SNARE necesarias para la liberación de neurotransmisores inhibidores (glicina y ácido γ-aminobutírico [GABA]).
3. El resultado es la hiperexcitabilidad de las motoneuronas, que conduce a la activación continua de la unidad motora, opistótonos e hiperreflexia.
4. Se conoce una forma de la enfermedad que está relacionada con la ingestión de la toxina por los lactantes.

Pronóstico

1. La mortalidad anual debida a este microorganismo es variable y depende de la modernidad del sistema de prestación sanitaria y las vacunaciones.
2. Se calcula que la mortalidad anual en África es de 28 casos por cada 100 000 personas, mientras que en Asia y Europa es de 15 casos por cada 100 000 personas y de 0,5 casos por cada 10 000 personas, respectivamente.
3. La mortalidad por tétanos en Estados Unidos es inferior a 0,1 casos por cada 100 000 personas.
4. El tétanos neonatal representa en todo el mundo aproximadamente el 50 % de los casos conocidos, con una mortalidad que alcanza el 90 %.

Diagnóstico

1. La presentación clínica del tétanos se divide en cuatro categorías principales:
   a. Local.
   b. Generalizada.

c. Cefálica.

d. Neonatal.

2. La mayoría de los pacientes refiere inicialmente una sensación de aumento de la «tirantez» de los músculos adyacentes a la herida en la extremidad afectada. Puede aparecer dolor local.

3. Tanto el dolor como la rigidez muscular pueden persistir durante meses y permanecer circunscritos con la posterior disipación espontánea.

4. La mayoría de los pacientes presenta trismo (dificultad para abrir la boca debida a la contracción del músculo masetero).

5. Evoluciona a tétanos generalizado con contracción tónica de las extremidades o de todo el cuerpo secundaria a unos estímulos nocivos relativamente leves. La contracción muscular generalizada de todo el cuerpo (opistótonos) consiste en extensión extrema de la columna vertebral, flexión y aducción de los brazos, cierre del puño, muecas y extensión de las extremidades inferiores.

6. El tétano neonatal suele ser el resultado de la infección del muñón umbilical.

a. La dificultad para alimentarse (succión deficiente), la irritabilidad general y posiblemente la abertura de la boca menor de lo normal o «rigidez» generalizada duran de varias horas a días.

b. Los recién nacidos de madres vacunadas casi nunca contraen el tétanos, ya que la inmunidad se transmite pasivamente de madre a hijo.

c. Una vez que empiezan las contracciones masivas de todo el cuerpo, hay muy pocas dudas respecto al diagnóstico.

Tratamiento

1. Los pacientes con presunto tétanos deben ingresar en el hospital y someterse a una evaluación por posible afectación existente o inminente de las vías respiratorias.

2. Hay que administrar inmunoglobulina antitetánica humana además de toxoide tetánico adsorbido en un lugar diferente.

3. El antibiótico de elección es el metronizadol (500 mg i.v. cada 6 h durante 7-10 días).

4. Si las vías respiratorias están afectadas, es muy probable que esta situación persista durante cierto tiempo y deba plantearse la posibilidad de una traqueotomía.

5. Hay que administrar benzodiazepinas i.v. en dosis elevadas para controlar las contracciones musculares. Si esto no es eficaz, está justificado el bloqueo neuromuscular terapéutico además de las benzodiazepinas para mantener la somnolencia.

6. Si aparecen signos o síntomas neurovegetativos, deben tratarse inmediatamente con los fármacos adecuados.

7. Normalmente, son necesarias fisioterapia y ergoterapia durante el período de restablecimiento para recuperar la fuerza, la resistencia y la función.

SÍNDRUME DE GUILLAIN-BARRÉ Y POLINEUROPATÍAS AGUDAS RELACIONADAS

Introducción

1. Existen tres tipos principales de síndrome de Guillain-Barré (SGB): polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (PDIA), neuropatía axónica sensitivomotora aguda (NASMA) y neuropatía axónica motora aguda (NAMA).
2. El síndrome de Miller Fisher (SMF) (oftalmoplejía, ataxia y arreflexia) puede presentar una fisiopatología parecida y puede considerarse una variante del SGB.
3. Dos terceras partes de los casos aparecen al cabo de varios días o semanas de un proceso infeccioso. Puede haber indicios serológicos de infección reciente por *Campylobacter jejuni* (32 %), citomegalovirus (CMV) (13 %), virus de Epstein-Barr (VEB) (10 %) y *Mycoplasma pneumoniae* (5 %). Muchos otros casos aparecen tras una enfermedad febril o una vacunación ordinaria y aproximadamente la tercera parte no tiene un precedente evidente.

Fisiopatología

1. El SGB y sus variantes tienen una base inmunitaria.
2. El mecanismo propuesto es la similitud molecular entre los epítopos de mielina y los glucolípidos expresados en las bacterias del género *Campylobacter, Mycoplasma* y otros agentes infecciosos, que preceden a las crisis de SGB (mimetismo molecular). Los anticuerpos dirigidos contra estos agentes infecciosos reaccionan de manera cruzada con los antígenos específicos presentes en las células de Schwann o el axolema. La unión de estos anticuerpos a los antígenos correspondientes presentes en el nervio periférico puede llevar al bloqueo de la conducción antes de que se hayan producido lesiones nerviosas estructurales.
3. Probablemente interviene un mecanismo inmunológico parecido en los pocos casos que aparecen tras una vacunación.
4. En la PDIA, a continuación aparece desmielinización inflamatoria, y en la NASMA y NAMA, degeneración axónica.

Pronóstico

1. Normalmente, la evolución tiene lugar durante 2 a 4 semanas. Un mínimo del 50 % de los pacientes alcanza el punto más bajo de la enfermedad a las 2 semanas, el 80 % a las 3 semanas y el 90 %, a las 4 semanas.

2. Una evolución más prolongada de los signos y síntomas (especialmente si tiene lugar durante 8 semanas) es más indicativa de PDIC. La evolución a medio plazo durante 4 a 8 semanas se sitúa entre la PDIA y la PDIC clásicas. La enfermedad subaguda suele remitir espontáneamente como en la PDIA, pero responde a los corticoesteroides como en la PDIC.
3. En aproximadamente el 30 % de los pacientes aparece insuficiencia respiratoria. La debilidad de la flexión del cuello y la abducción del hombro se relaciona en cierta medida con la insuficiencia diafragmática.
4. Tras el punto más bajo de la enfermedad, suele aparecer una estabilización que dura de varios días a semanas. Después, la mayoría de los pacientes recupera gradualmente una función satisfactoria a lo largo de varios meses. No obstante, sólo cerca del 15 % de los pacientes no tiene ningún déficit residual después de 1 a 2 años de la aparición de la enfermedad, y del 5 % al 10 % de los pacientes sigue presentando síntomas motores o sensitivos persistentes y discapacitantes en grado variable.
5. La mortalidad es inferior al 5 % y los pacientes mueren como consecuencia de insuficiencia respiratoria o síndrome de dificultad respiratoria, neumonía por aspiración, embolia pulmonar, arritmias cardíacas y septicemia relacionada con infecciones contraídas de modo secundario.
6. Los factores de riesgo que apuntan a un mal pronóstico (restablecimiento lento e incompleto) son una edad superior a 50 y 60 años, la aparición súbita de debilidad profunda, la necesidad de ventilación mecánica y unas amplitudes de los PAMC distales inferiores a entre el 10 % y el 20 % de lo normal.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. Inicialmente, la mayoría de los pacientes padece debilidad, adormecimiento y hormigueo en la porción distal de las extremidades inferiores que asciende a la porción proximal de las piernas, los brazos y la cara. A veces, los síntomas aparecen primero en la cara o los brazos y luego descienden a las piernas.
2. La debilidad es simétrica y afecta a los músculos proximales y distales.
3. La afectación de las funciones sensitivas de las fibras grandes (tacto, vibración y sentido de la posición) es más grave que la afectación de las funciones de las fibras pequeñas (percepción del dolor y la temperatura).
4. Los pacientes con la variante axónica aguda (NAMA) no presentan signos ni síntomas sensitivos.
5. Los reflejos miotáticos están reducidos o ausentes.
6. La inestabilidad neurovegetativa es frecuente con hipotensión o hipertensión arterial y

a veces arritmias cardíacas.

Datos de laboratorio

1. En más del 80 % de los pacientes se observan concentraciones elevadas de proteínas en el LCR con ausencia o poca presencia de células mononucleares. Durante la primera semana de síntomas, las concentraciones de proteínas en el LCR son normales en aproximadamente una tercera parte de los pacientes.

2. En los pacientes con pleocitosis en el LCR de más de 10 linfocitos/mm^3 (especialmente con un número de células superior a 50/mm^3), hay que considerar las neuropatías parecidas al SGB debidas a borreliosis de Lyme, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sarcoidosis y poliomielitis.

3. En muchos pacientes se observan valores elevados en las pruebas de función hepática. En estos casos, lo apropiado es evaluar al paciente en busca de hepatitis vírica (A, B y C), VEB e infección por CMV como desencadenantes del SGB.

4. Puede que se detecten anticuerpos antigangliósidos, en concreto anticuerpos anti-GM1. Los anticuerpos anti-GM1 se relacionan con la infección por *C. jejuni*, pero no son específicos ni pronósticos, y no hay necesidad clínica de encargar pruebas de anticuerpos.

Características electrodiagnósticas

1. En la PDIA (forma clásica), los ECN muestran indicios de desmielinización multifocal.

- **a.** Con frecuencia, la conducción sensitiva está ausente. No obstante, cuando está presente, las latencias distales están notablemente prolongadas, las velocidades de conducción son muy lentas y las amplitudes pueden estar reducidas. Cabe destacar que los PANS del nervio sural pueden ser normales cuando los PANS de los nervios mediano, cubital y radial son anómalos, ya que la PDIA es una neuropatía que no depende de la longitud.
- **b.** Los estudios de conducción motora son muy importantes para el diagnóstico: las latencias distales están prolongadas y las velocidades de conducción son muy lentas. Las amplitudes distales pueden ser normales o estar reducidas debido al bloqueo de la conducción distal. Con la estimulación proximal es posible constatar el bloqueo o la dispersión temporal de la conducción.
- **c.** Las ondas F y los reflejos H están retrasados o ausentes.
- **d.** A menudo, los primeros signos anómalos son la prolongación de las latencias motoras distales y la prolongación o ausencia de las ondas F. Las alteraciones iniciales de la latencia y la amplitud de los PAMC distales y de las ondas F reflejan la predilección inicial por la afectación de las raíces espinales proximales y las terminales de los nervios motores distales en la PDIA.

e. Unas amplitudes de los PAMC distales inferiores al 10 % y el 20 % de lo normal están asociadas a un peor pronóstico.

2. En la NASMA, los ECN muestran signos de axonopatía primaria.

a. Los ECN sensitiva muestran ausencia de potenciales o reducción de las amplitudes con latencias distales y velocidades de conducción normales.

b. Asimismo, los ECN motora muestran ausencia o reducción de las amplitudes con latencias distales y velocidades de conducción normales.

3. En la NAMA, los ECN son parecidos a los obtenidos en la NASMA, pero la conducción sensitiva es normal.

Tratamiento

1. No se han llevado a cabo ensayos clínicos de tratamiento dedicados exclusivamente a la NAMA, la NASMA o el SMF. No obstante, los tratamientos que se utilizan en la PDIA se administran a todos los pacientes con neuropatías relacionadas con el SGB que presentan cualquier discapacidad considerable.

2. Generalmente, el tratamiento se inicia cuando el paciente ya no puede caminar. No obstante, dado que ha habido pocos fracasos, se administra tratamiento a pacientes que todavía pueden caminar pero sufren un deterioro en la segunda semana debido a la enfermedad. Según se esboza a continuación, el tratamiento debe iniciarse lo antes posible, preferentemente dentro de los primeros 7 a 10 días de síntomas.

3. En estudios clínicos controlados se ha demostrado que la plasmaféresis y las IGIV tienen la misma eficacia en el tratamiento de la PDIA.

a. El recambio plasmático total es de 200-250 ml/kg de peso corporal del paciente durante 10-14 días. El plasma extraído generalmente se sustituye por albúmina.

b. Por tanto, un paciente de 70 kg recibiría un recambio total de 14 000-17 500 ml (14-17,5 l), que pueden obtenerse con 4-6 sesiones de plasmaféresis de 2-4 l cada una a días alternos.

4. Las IGIV han sustituido a la plasmaféresis en muchos centros porque son más fáciles de administrar, como mínimo son igual de eficaces y se consiguen con mayor facilidad. La dosis de IGIV es de 2 g/kg de peso corporal infundidos durante 5 días.

5. La administración de IGIV tras la plasmaféresis no posee ningún efecto beneficioso añadido. A veces, se utilizan ciclos repetidos de IGIV en pacientes que no mejoran, pero las evidencias a favor de esta estrategia son escasas.

6. El tiempo medio transcurrido hasta la mejora de un grado clínico en los distintos estudios clínicos aleatorizados y controlados de plasmaféresis e IGIV osciló entre 6 y 27 días. Por tanto, puede que no se observe una mejoría drástica de la fuerza de los pacientes durante el tratamiento con plasmaféresis o IGIV. No existen indicios de que la plasmaféresis de más de 250 ml/kg o una dosis de IGIV superior a 2 g/kg posean algún efecto beneficioso añadido.

7. Hasta el 10 % de los pacientes tratados con plasmaféresis o IGIV sufre una recaída tras la mejoría inicial. En los pacientes que sufren este tipo de recaídas, se recomiendan ciclos de plasmaféresis o de IGIV adicionales.

8. Cuidados respiratorios.

- **a.** Vigilar la CVF y la fuerza inspiratoria negativa (FIN) para detectar signos de dificultad respiratoria. La CVF y la FIN disminuirán antes de la aparición de hipoxia y gases arteriales.
- **b.** Considerar la intubación programada una vez que la CVF haya disminuido por debajo de 15 ml/kg o la FIN por debajo de −20 a −30 cm H_2O.

9. Fisioterapia.

- **a.** La colocación cuidadosa de los pacientes es importante para evitar las úlceras de decúbito y la compresión nerviosa.
- **b.** Se inician pronto ejercicios de la amplitud de movimiento para evitar contracturas.
- **c.** A medida que el paciente mejora, se inician ejercicios para mejorar la fuerza, la función y la marcha.

10. Tratamiento complementario.

- **a.** Profilaxis de la trombosis venosa profunda con dispositivos pulmonares y heparina, 5 000 UI por vía subcutánea 2 veces/día.
- **b.** La depresión reactiva es frecuente en los pacientes con debilidad grave. Puede ser beneficiosa una interconsulta psiquiátrica.

11. Control del dolor neuropático.

12. Todavía no está claro si puede permitirse la vacunación en los pacientes que padecen el SGB. En los casos que han aparecido tras una vacunación, no se recomienda repetir la exposición. En la mayoría de los otros casos, es apropiado administrar las vacunas necesarias, entre ellas la antigripal y la antineumocócica, después de sopesar el posible pequeño riesgo de recidiva del SGB.

SÍNDROME DE MILLER FISHER

Introducción

1. En 1956, C. Miller Fisher describió a tres pacientes con ataxia, arreflexia y oftalmoplejía y relacionó el síndrome con el SGB.
2. Existe un predominio del sexo masculino en una relación de 2 a 1 con una media de edad de aparición de poco más de 40 años.
3. En más de dos terceras partes de los casos hay una infección precedente, la mayoría de las veces por *H. influenzae* o *C. jejuni*.

Fisiopatología

1. Quizá por medio del mimetismo molecular, los autoanticuerpos dirigidos contra estos agentes infecciosos reaccionan de manera cruzada con los epítopos neuronales.
2. En la mayoría de los pacientes con síndrome de Miller Fisher pueden detectarse anticuerpos anti-GQ1b.
3. El GQ1b es un gangliósido concentrado en las neuronas oculomotoras, los ganglios sensitivos y las neuronas cerebelosas.

Pronóstico

1. Normalmente el restablecimiento clínico de la función empieza al cabo de unas 2 semanas.
2. El restablecimiento total de la función suele observarse al cabo de 3 a 5 meses.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. La diplopía es el síntoma inicial más frecuente (39 %); se observa ataxia en el 21 % de los casos en el momento de la aparición del síndrome.
2. Puede aparecer oftalmoparesia asimétricamente, pero a menudo evoluciona a oftalmoplejía completa. Normalmente, la ptosis acompaña a la oftalmoparesia, pero la afectación pupilar es menos frecuente.
3. También pueden estar afectados otros nervios craneales. Se observa debilidad facial en el 57 % de los pacientes, disfagia en el 40 % y disartria en el 13 %.
4. Algunos pacientes describen parestesias de la porción distal de las extremidades y, con menor frecuencia, de la cara.

5. Se observa arreflexia en la exploración en más del 82 % de los pacientes.
6. Puede haber debilidad leve de la porción proximal de las extremidades durante la evolución de la enfermedad en alrededor de una tercera parte de los casos. Algunos pacientes evolucionan y presentan una debilidad generalizada más grave que se parece al SGB típico.

Datos de laboratorio

1. La mayoría de los pacientes con SMF tiene una concentración elevada de proteínas en el LCR sin pleocitosis importante, pero una concentración normal de proteínas en el LCR no excluye el diagnóstico.
2. Los anticuerpos anti-GQ1b son un hallazgo prácticamente uniforme, aunque el diagnóstico puede realizarse basándose en la clínica sin utilizar esta prueba.

Hallazgos electrofsiológicos

1. La alteración electrofisiológica más destacada en el SMF es la reducción de las amplitudes de los PANS sólo o una desproporción o prolongación de las latencias distales o un enlentecimiento de las velocidades de conducción sensitiva.
2. Habitualmente los PAMC en los brazos y las piernas son normales.
3. A diferencia de los PAMC de las extremidades, puede mostrarse una reducción de leve a moderada de los PAMC faciales en más del 50 % de los pacientes con SMF.
4. El reflejo supraorbitario puede ser anómalo si hay afectación del nervio facial. La reducción de los PAMC faciales coincide con la pérdida o el retraso leve de las respuestas R1 y R2 en la prueba del reflejo supraorbitario.

Tratamiento

1. No existen ensayos clínicos controlados de tratamiento en pacientes con SMF.
2. No obstante, los pacientes se tratan con IGIV (2 g/kg durante 5 días) o con plasmaféresis (250 ml/kg durante 2 semanas), de modo parecido al SGB. No está claro si en los casos leves, en concreto cuando el paciente puede caminar, es necesario tratamiento.

NEUROPATÍA AUTÓNOMA IDIOPÁTICA Y PANDISAUTONOMÍA PURA

Introducción

1. En muchos casos esta afección probablemente representa una variante postinfecciosa del SGB.
2. Existe heterogenia en cuanto a la aparición, el tipo de déficits neurovegetativos, la presencia o ausencia de afectación somática y el grado de restablecimiento.
3. Aproximadamente el 20 % de los pacientes presenta disfunción colinérgica selectiva, y el 80 % tiene distintos grados de disfunción simpática y parasimpática generalizada.

Fisiopatología

1. Se cree que es probable que el trastorno sea el resultado de un ataque autoinmunitario dirigido contra las fibras autónomas periféricas o los ganglios.
2. Un subgrupo de pacientes puede tener anticuerpos dirigidos contra los canales de calcio, que se encuentran en las terminales presinápticas de los nervios autónomos.

Pronóstico

1. La mayoría de los pacientes presenta una evolución monofásica con progresión, seguida de una estabilización y una recuperación lenta o un deterioro estable.
2. Aunque algunos pacientes experimentan una recuperación completa, en la mayoría de los casos la recuperación suele ser incompleta.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. El síntoma más frecuente es el mareo ortostático, que aparece en aproximadamente el 80 % de los pacientes.
2. En más del 70 % de los pacientes hay afectación digestiva, que se manifiesta por los síntomas de náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, oclusión intestinal o meteorismo posprandial.
3. En la mayoría de los pacientes también hay deterioro termorregulador, con intolerancia al calor y sudoración deficiente.
4. Con frecuencia hay visión borrosa, queratoconjuntivitis seca y xerostomía, retención o incontinencia urinaria, e impotencia.

5. Hasta el 30 % de los pacientes también refiere adormecimiento, hormigueo y disestesia dolorosa de manos y pies.
6. La fuerza muscular es normal.

Datos de laboratorio

1. A menudo el LCR revela un leve aumento de la concentración de proteínas sin pleocitosis.
2. No hay alteraciones serológicas ni inmunológicas en el suero.
3. Las concentraciones plasmáticas de noradrenalina en decúbito supino son normales, pero en bipedestación son significativamente más bajas, en comparación con los controles sanos.

Pruebas neurovegetativas

1. Los estudios cardiovasculares revelan hipotensión arterial ortostática y reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda en más del 60 % de los pacientes.
2. Más del 40 % de los pacientes puede mostrar una respuesta alterada a la maniobra de Valsalva.
3. La puntuación totalizada en la prueba cuantitativa del reflejo axónico sudomotor (QSART) es anómala en el 85 % de los pacientes. En la mayoría de los casos las pruebas de sudación termorreguladora arrojan resultados anómalos y muestran zonas de anhidrosis en el 12 % al 97 % del cuerpo.
4. Los estudios digestivos pueden mostrar hipomovilidad en cualquier lugar desde el esófago al recto.

Hallazgos electrofisiológicos

1. La EMG y los ECN motora y sensitiva habituales son normales.
2. Las pruebas sensitivas cuantitativas pueden revelar alteraciones en los umbrales térmicos.
3. La respuesta simpática cutánea puede estar ausente.

Tratamiento

1. Las conclusiones respecto a la eficacia de la inmunoterapia son limitadas debido a la naturaleza retrospectiva y no controlada de la mayoría de los informes. Se han realizado pruebas de plasmaféresis, prednisona, IGIV y otros inmunodepresores con resultados satisfactorios variables.

2. Generalmente se recomienda una prueba de IGIV, 2 g/kg durante 2-5 días.

3. El aspecto más importante es el tratamiento complementario de la hipotensión arterial ortostática y los síntomas intestinales y vesicales.

a. La fludrocortisona es eficaz para aumentar el volumen plasmático. Se administra sólo por la mañana o por la mañana y a la hora de comer para evitar la hipertensión arterial nocturna. Ha de iniciarse el tratamiento con una dosis de 0,1 mg/día y aumentar en 0,1 mg cada 3-4 días hasta conseguir el control de la tensión arterial.

b. La midodrina, un agonista α_1-adrenérgico, también es eficaz y puede utilizarse en asociación con la fludrocortisona. El tratamiento con midodrina se inicia con una dosis de 2,5 mg/día que puede aumentarse gradualmente hasta 40 mg/día en dosis fraccionadas (cada 2-4 h) según sea necesario.

c. La hipomovilidad intestinal puede tratarse con metoclopramida, cisaprida o eritromicina.

d. En los pacientes con estreñimiento pueden ser necesarios formadores de masa, laxantes y enemas. Hay que realizar una interconsulta urológica en los pacientes con vejiga neurógena. Los pacientes pueden necesitar parasimpaticomiméticos (p. ej., betanecol), autosondaje intermitente u otras modalidades de tratamiento.

POLIRRADICULONEUROPATÍA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA CRÓNICA

Introducción

1. La PDIC es una neuropatía de origen inmunitario que se caracteriza por una evolución recurrente o progresiva.
2. La mayoría de las veces la PDIC se presenta en el adulto con una incidencia máxima aproximadamente entre los 40 y los 60 años, y la prevalencia es ligeramente mayor en el varón.
3. La forma recurrente aparece a una edad más joven, normalmente entre los 20 y 29 años, en comparación con la forma más progresiva y crónica de la enfermedad.
4. Las recidivas se han asociado al embarazo.
5. La asociación de la PDIC con las infecciones no se ha estudiado tan exhaustivamente como en la PDIA; no obstante, se ha comunicado que sólo el 20 % de las recidivas o reagudizaciones de la PDIC van precedidas de infección.

Fisiopatología

La base patógena de la PDIC es autoinmunitaria.

Pronóstico

1. Aproximadamente el 90 % de los pacientes mejora con el tratamiento; no obstante, como mínimo el 50 % padece una recidiva dentro de los 4 años siguientes y menos del 30 % consigue la remisión sin medicación.
2. Los pacientes que reciben tratamiento temprano tienen más probabilidades de responder al mismo, lo que pone de relieve la necesidad de un diagnóstico y un tratamiento precoces.
3. La evolución progresiva, la afectación del SNC y, especialmente, la pérdida axónica se han asociado a un peor pronóstico a largo plazo.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. El síntoma inicial en la mayoría de los pacientes es debilidad proximal y distal simétrica recurrente o progresiva de los brazos y las piernas.
2. Aunque más del 80 % de los pacientes presenta afectación motora y sensitiva, algunos

pueden tener signos y síntomas motores puros (10 %) o sensitivos puros (5-10 %).

3. Casi todos los pacientes con PDIC padecen arreflexia o hiporreflexia.

4. En ocasiones puede haber afectación de los nervios craneales, pero normalmente es leve y no es el síntoma inicial en la PDIC.

Datos de laboratorio

1. En el 80 % al 95 % de los pacientes se observa un aumento de la concentración de proteínas en el LCR (más de 45 mg/dl).

2. El número de células en el LCR suele ser normal, aunque hasta el 10 % de los pacientes tiene más de 5 linfocitos/mm^3.

3. Un número elevado de células en el LCR debe llevar a considerar la posibilidad de infección por VIH, borreliosis de Lyme, neurosarcoidosis e infiltración linfomatosa o leucémica de las raíces nerviosas.

4. Hasta el 25 % de los pacientes con PDIC o una neuropatía parecida a la PDIC padece una gammapatía monoclonal de tipo IgA, IgG o IgM. Un número reducido padece una enfermedad del tejido conjuntivo como el lupus eritematoso sistémico.

5. La RM con gadolinio puede revelar hipertrofia y realce de las raíces nerviosas y los nervios periféricos.

Hallazgos electrofisiológicos

1. Los criterios de investigación de la desmielinización comprenden una velocidad de conducción nerviosa motora lenta por debajo del 70 % al 80 % del límite inferior de la normalidad, una prolongación de las latencias motoras distales hasta el 125 % al 150 % del límite superior de la normalidad, una prolongación de las latencias de las ondas F hasta el 125 % al 150 %, bloqueo de la conducción y dispersión temporal.

2. Hasta el 40 % de los pacientes con PDIC no cumple los estrictos criterios de investigación de la desmielinización y aun así responden a la inmunoterapia. A estos pacientes no se les niega el tratamiento si se considera que el diagnóstico es probable basándose en la debilidad proximal y distal simétrica en los brazos y las piernas, la disminución de los reflejos y la mayor concentración de proteínas en el LCR con unos hallazgos apropiados de conducción nerviosa.

Histopatología

1. La biopsia de nervio puede revelar indicios de desmielinización y remielinización segmentaria, edema endoneural y perineural, y un infiltrado de células inflamatorias mononucleares en el epineuro, perineuro o endoneuro que a menudo es perivascular.

2. No obstante, la biopsia de nervio puede revelar principalmente degeneración axónica o

puede ser completamente normal.

3. La biopsia de nervio a menudo no se realiza y es necesaria si los pacientes no presentan el cuadro clínico ni los datos electrofisiológicos característicos.

Tratamiento

Se utilizan tratamientos inmunodepresores e inmunomoduladores (v. tabla 8-1), aunque muchos no se han estudiado con rigor. Los ensayos clínicos aleatorizados y controlados han demostrado la eficacia de los corticoesteroides, la plasmaféresis y las IGIV en el tratamiento de la PDIC. Los pacientes pueden responder a una modalidad de tratamiento cuando han fracasado otros tratamientos o cuando la enfermedad se ha vuelto resistente al tratamiento. En la mayoría de los casos, es necesario repetir los tratamientos con el paso de los años.

1. Inmunoglobulinas intravenosas.
   - **a.** Varios estudios controlados con placebo y a doble ciego han demostrado que las IGIV son eficaces en la PDIC y se han convertido en el tratamiento de elección para muchos clínicos.
   - **b.** En un ensayo clínico aleatorizado de plasmaféresis comparada con IGIV, en que el observador desconocía el tratamiento asignado, no se observó ninguna diferencia en cuanto a la eficacia.
   - **c.** La dosis y el intervalo entre los tratamientos con IGIV deben individualizarse.
   - **d.** Lo habitual es iniciar el tratamiento con IGIV con una dosis diaria de 2 g/kg durante 3-5 días.
   - **e.** Posteriormente, volver a administrar IGIV 2 g/kg durante 2-5 días cada mes durante 2 meses.
   - **f.** Más tarde, ajustar la dosis total y el intervalo de administración según la respuesta. Algunos pacientes pueden tener suficiente con IGIV (1 g/kg cada 2-3 meses), mientras que otros necesitan infusiones cada cierto número de semanas.
   - **g.** La concentración sérica de IgA puede cuantificarse en los pacientes antes de administrar IGIV. Los pacientes con insuficiencia de IgA en ocasiones presentan reacciones anafilácticas a las IGIV, que pueden contener IgA.
   - **h.** Además, las IGIV deben utilizarse con precaución en los diabéticos y evitarse en los pacientes con insuficiencia renal porque se han asociado a insuficiencia renal debida a necrosis tubular aguda.
   - **i.** Muchos pacientes padecen cefaleas (hasta el 50 %), mialgias difusas, fiebre, fluctuaciones de la tensión arterial y síntomas seudogripales. Estos efectos secundarios pueden tratarse con la administración profiláctica de 100 mg i.v. de hidrocortisona, 10 mg v.o. de loratadina o 25-50 mg v.o. de hidrocloruro de difenhidramina y 650 mg v.o. de paracetamol 30 min antes de cada infusión de IGIV. Además, la disminución de la velocidad de infusión debe reducir los efectos secundarios durante el tratamiento.

j. Algunos pacientes presentan meningitis aséptica. Aparecen complicaciones trombóticas infrecuentes (p. ej., accidente cerebrovascular e infarto de miocardio), que quizá están relacionadas con la hiperviscosidad.

k. La neutrocitopenia leve es frecuente, pero casi nunca tiene trascendencia clínica.

2. Corticoesteroides.

a. Los corticoesteroides son muy eficaces en la PDIC, pero su uso ha disminuido desde la introducción de las IGIV. Cuando se administran, se suele iniciar el tratamiento con 1,5 (mg/kg)/día de prednisona (hasta 100 mg) durante 2-4 semanas para pasar a tratamiento a días alternos (p. ej., 100 mg a días alternos).

b. En los diabéticos quizá no sea posible el tratamiento con prednisona a días alternos debido a las fluctuaciones de la glucemia. En estos casos, se trata con la dosis equivalente de prednisona diaria (es decir, 50 mg/día).

c. Los pacientes se mantienen en esta dosis de prednisona hasta que su fuerza se normaliza o la mejoría clínica se estabiliza claramente, lo que suele ocurrir antes de 6 meses.

d. Posteriormente, la dosis de prednisona se reduce lentamente en 5 mg cada 2-3 semanas hasta una dosis de 20 mg a días alternos. Entonces, el autor disminuye la dosis de prednisona progresivamente en no más de unos 2,5 mg cada 2-3 semanas.

e. El tratamiento con corticoesteroides prolongado está asociado a considerables efectos secundarios, entre ellos osteoporosis, intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial, formación de cataratas, necrosis aséptica de la cadera, aumento de peso, hipopotasiemia y atrofia de fibras musculares de tipo 2.

f. Realizar estudios de densidad mineral ósea en la situación inicial y repetirlos cada 6 meses durante el tratamiento con prednisona.

g. Iniciar tratamiento con calcio (1 000-1 500 mg/día) y vitamina D (400-800 UI/día) para la profilaxis de la osteoporosis.

h. Los bisfosfonatos son eficaces para prevenir y tratar la osteoporosis. Si la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA, *dual-energy x-ray absorptiometry)* muestra osteoporosis en la situación inicial o durante las pruebas posteriores, se inicia tratamiento con alendronato 70 mg/semana. En las mujeres posmenopáusicas, se empieza con 35 mg/semana v.o. a modo de profilaxis. Los efectos secundarios de los bisfosfonatos a largo plazo se desconocen especialmente en los varones y las mujeres premenopáusicas jóvenes. El alendronato puede provocar esofagitis grave y su absorción disminuye si se toma con las comidas. Por tanto, hay que dar instrucciones a los pacientes de que se mantengan erguidos y no coman durante como mínimo 30 min después de tomar una dosis de alendronato.

i. Cuantificar los electrólitos séricos y la glucemia en ayunas en la situación inicial y periódicamente. Hay que dar instrucciones a los pacientes de que sigan una dieta

hiposódica y baja en hidratos de carbono para evitar un aumento de peso excesivo, la hipertensión arterial y la diabetes.

j. Se recomienda fisioterapia y un programa de ejercicio para reducir estos efectos secundarios.

k. Para evitar la infección por *Pneumocystis*, algunos clínicos introducen profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol si se prevé que el tratamiento con corticoesteroides se prolongará más de algunos meses, pero esta estrategia no es uniforme.

3. Plasmaféresis.

a. Dos ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo y a doble ciego en los que se utilizó plasmaféresis simulada demostraron su eficacia.

b. La respuesta al tratamiento es pasajera, suele durar sólo unas semanas. Por tanto, es necesaria plasmaféresis intermitente crónica o la adición de inmunodepresores.

c. La plasmaféresis (normalmente asociada a prednisona) puede estar indicada en pacientes con debilidad generalizada grave porque la respuesta a la plasmaféresis puede ser más rápida que la respuesta obtenida con el uso de prednisona sola.

d. Aproximadamente se recambian de 200-250 ml/kg de peso corporal en 5-6 sesiones de tratamiento durante un período de 2 semanas. Algunos pacientes necesitarán más sesiones para conseguir la mejoría máxima. Pueden comprobarse las concentraciones de fibrinógeno antes de cada sesión de plasmaféresis para asegurarse de que no ha habido una diátesis hemorrágica por eliminación de los factores de coagulación.

e. Las sesiones de plasmaféresis pueden programarse cada 1-2 semanas y el intervalo entre sesiones se amplía gradualmente, a veces con la administración concurrente de prednisona en bajas dosis.

f. La plasmaféresis sola está indicada en los pacientes para los que se desea evitar el tratamiento prolongado con prednisona (p. ej., pacientes con infección por VIH o diabéticos mal controlados) o en quienes están contraindicadas las IGIV (p. ej., pacientes con insuficiencia renal).

g. También se utiliza un ciclo de plasmaféresis de prueba en los pacientes que no cumplen todos los criterios para el diagnóstico de la PDIC o los que padecen una afección subyacente que dificulta el diagnóstico (p. ej., diabéticos y pacientes con neuropatía parecida a PDIC superpuesta). Puesto que la respuesta a la plasmaféresis generalmente es más rápida que la respuesta a la prednisona, a menudo es posible determinar antes si este tipo de pacientes podría padecer una neuropatía sensible a la inmunoterapia.

4. Azatioprina.

a. Normalmente, no se usa azatioprina sola, pero es una opción en los pacientes que no pueden recibir prednisona, plasmaféresis o IGIV.

b. La azatioprina asociada a prednisona puede utilizarse en los pacientes resistentes a la disminución progresiva de la dosis de prednisona.

c. Iniciar el tratamiento con azatioprina en una dosis de 50 mg/día, y aumentar gradualmente en 50 mg cada semana hasta una dosis total de 2-3 (mg/kg)/día.

d. Aproximadamente el 12 % de los pacientes que reciben azatioprina presenta fiebre, dolor abdominal, náuseas y vómitos que exigen la retirada del fármaco.

e. Otros efectos secundarios son mielodepresión, hepatotoxicidad y riesgo de infección, y cáncer en el futuro.

f. Realizar hemogramas completos y PFH cada 2 semanas mientras se ajusta la dosis de azatioprina, y luego cada 3 meses una vez que la dosis es estable.

5. Micofenolato de mofetilo.

a. Pequeños informes anecdóticos sugieren que algunos pacientes pueden beneficiarse del micofenolato de mofetilo.

b. Empezar con 1 g v.o. 2 veces/día. La dosis puede aumentarse en 500 mg al mes hasta 1,5 g v.o. 2 veces/día.

6. Metotrexato.

a. Algunos estudios de dimensiones limitadas han sugerido que el metotrexato puede ser eficaz en la PDIC. No obstante, un reciente ensayo clínico controlado con placebo y a doble ciego, realizado en pacientes que también recibían IGIV o prednisona, no demostró un efecto beneficioso añadido.

b. Para las recomendaciones de administración, véase el capítulo 9.

7. Rituximab.

a. El rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el marcador de los linfocitos CD20 y reducirá la cifra de linfocitos B durante un período de 6 meses a un año o más. Como los linfocitos B son precursores de los plasmocitos, la producción de anticuerpos también disminuye con el tiempo.

b. Algunos estudios pequeños han sugerido que el rituximab puede ser eficaz en los pacientes con PDIC o neuropatías desmielinizantes asociadas a anticuerpos anti-MAG, aunque en el segundo caso los resultados han sido contradictorios.

c. La dosis inicial de rituximab es de 750 mg/m^2 (hasta 1 g) i.v. Luego vuelve a administrarse la misma dosis al cabo de 2 semanas. Este tratamiento suele repetirse cada 6-9 meses.

d. Los principales efectos secundarios son las reacciones a la infusión. Puesto que el rituximab reduce la cifra de linfocitos B, existe un mayor riesgo de infección. Ha habido algunos informes de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes con lupus eritematoso sistémico (que ya habían sido tratados anteriormente con otros inmunodepresores).

8. Ciclofosfamida.

a. Se ha comunicado que la ciclofosfamida v.o. (50-150 mg/día) y la ciclofosfamida

i.v. en pulsos mensuales (1 g/m^2) son beneficiosas en algunos pacientes, pero están asociadas a efectos secundarios importantes.

1) Se administra 20 mg/kg v.o. de 2-mercapto-etano-sulfonato de sodio (mesna) cada 2-4 h o 12-24 h cada mes el día de las infusiones i.v. para reducir la incidencia de toxicidad vesical.

2) Para reducir las náuseas se administran 8 mg v.o. de ondansetrón antes y 8 h después de la infusión de ciclofosfamida.

3) Hay que hidratar intensamente a los pacientes para reducir al mínimo la toxicidad vesical.

b. Los principales efectos secundarios (entre ellos cistitis hemorrágica, mielodepresión, aumento del riesgo de infección y futuro cáncer, teratogenia, alopecia, náuseas y vómitos) han contribuido a reducir su uso.

c. Es importante llevar a cabo hemogramas completos y análisis de orina frecuentes en los pacientes tratados con ciclofosfamida.

9. Ciclosporina.

a. Varios informes retrospectivos indican que la ciclosporina puede ser eficaz en algunos pacientes con PDIC, incluso en los que no responden a otros tipos de tratamiento.

b. El autor administra ciclosporina en una dosis de 4-6 (mg/kg)/día v.o., con el objetivo inicial de alcanzar una concentración mínima de 150-200 mg/dl.

c. Los principales efectos secundarios de la ciclosporina comprenden nefrotoxicidad, hipertensión arterial, temblor, hiperplasia gingival, hirsutismo y mayor riesgo de infección y futuro cáncer (principalmente cáncer de piel y linfoma).

d. Hay que realizar un seguimiento mensual de los electrólitos y la función renal mientras se ajusta la dosis, y luego cada 3 meses.

10. El tacrolimús puede ser beneficioso en algunos pacientes (v. cap. 9 para obtener los detalles sobre la administración).

11. El tratamiento complementario consiste principalmente en fisioterapia y ergoterapia para mejorar la fuerza, la marcha y la función, y en determinar si el paciente necesita ortesis (p. ej., dispositivos ortopédicos de tobillo).

12. Se está estudiando el trasplante de médula ósea.

NEUROPATÍA MOTORA MULTIFOCAL

Introducción

1. La neuropatía motora multifocal (NMM) es un trastorno motor de los nervios periféricos que suele diagnosticarse erróneamente como ELA. En la NMM la debilidad se halla en la distribución de nervios periféricos específicos, no de las raíces espinales como sucede en la ELA.
2. La incidencia de la NMM es muy inferior a la de la ELA. La mayoría de los grandes centros neuromusculares diagnostica un caso de NMM por cada 50 casos de ELA.
3. Existe un predominio del sexo masculino, con una relación varón frente a mujer de aproximadamente 3 a 1.
4. La edad de inicio de los síntomas suele ser el principio de la quinta década de vida y oscila entre la segunda y la octava década de vida.

Fisiopatología

1. La NMM es una entidad distinta de la PDIC porque tiene una presentación relativamente uniforme con unas características analíticas, una histopatología y una respuesta al tratamiento especiales.
2. La discrepancia entre la afectación pura de los nervios motores y la conservación de los nervios sensitivos sugiere la presencia de un ataque autoinmunitario dirigido contra un antígeno presente en el nervio motor.
3. Se desconoce la función patógena de los anticuerpos antigangliósidos que se observan en un gran número de casos (v. a continuación).
4. Un ataque inmunitario dirigido contra un canal iónico podría explicar el bloqueo de la conducción de los impulsos neurales, y una reacción inflamatoria secundaria puede traducirse en desmielinización.

Pronóstico

1. Aproximadamente dos terceras partes de los pacientes mejoran con IGIV o ciclofosfamida.
2. Los pacientes con enfermedad de larga duración que padecen atrofia muscular tienen menos probabilidades de responder al tratamiento.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. Los síntomas iniciales y constantes son debilidad y atrofia asimétricas (habitualmente, en la distribución de nervios periféricos específicos) que suelen aparecer primero en los miembros superiores.
2. Hay poca o ninguna atrofia en los grupos musculares débiles al comienzo de la evolución de la enfermedad; no obstante, con el tiempo disminuye la masa muscular debido a la degeneración axónica secundaria.
3. Puede que se observen fasciculaciones en los músculos de las extremidades afectadas.
4. La exploración sensitiva tiene que ser normal.
5. Los reflejos tendinosos profundos son variables, en el sentido de que las regiones que no están afectadas pueden ser normales, mientras que los músculos débiles y atróficos normalmente presentan reducción o ausencia de reflejos.

Datos de laboratorio

1. En contraposición a la PDIC y la neuropatía desmielinizante adquirida multifocal sensitivomotora (NDAMSM) (v. más adelante), habitualmente la concentración de proteínas en el LCR es normal.
2. En distintos estudios, del 22 % al 84 % de los pacientes con NMM tiene anticuerpos anti-IgM detectables dirigidos no sólo contra los gangliósidos (principalmente GM1) sino también contra asialo-GM1 y GM2. La función de estos anticuerpos en la fisiopatología no está clara.
3. Cuando los valores cuantitativos de los anticuerpos son altos, parece que son específicos de la NMM, pero la sensibilidad de la prueba es baja. La prueba más sensible y específica es el ECN (v. a continuación) y la prueba de los anticuerpos antigangliósidos en un paciente con alteraciones electrofisiológicas indicativas de NMM tiene una utilidad adicional reducida.

Hallazgos electrofsiológicos

1. Con frecuencia, existen indicios de bloqueo de la conducción en múltiples nervios de las extremidades superiores e inferiores. El bloqueo de la conducción no está localizado en las zonas frecuentes de compresión nerviosa, sino que suele darse en la parte media del antebrazo o la pierna, la parte superior del brazo, a través del plexo braquial o en la región de las raíces nerviosas.
2. En los ECN motora suele haber otros rasgos distintivos de la desmielinización (esto es, latencias distales prolongadas, dispersión temporal, velocidades de conducción lentas y ondas F prolongadas o ausentes). De hecho, no es necesario que haya un bloqueo de la conducción si hay otros rasgos distintivos de la desmielinización.
3. Los ECN sensitiva son normales.
4. La EMG revela una reducción del reclutamiento en los músculos débiles. Cuando se

ha producido una pérdida secundaria de axones con la evolución de la enfermedad, a menudo se detectan ondas agudas positivas y potenciales de fibrilación en grados proporcionales a la magnitud de la lesión nerviosa y el deterioro clínico progresivo.

Tratamiento

1. Las IGIV son el principal tratamiento.
- **a.** Las IGIV se administran inicialmente en una dosis de 2 g/kg (aproximadamente 20 g/día) durante 2-5 días con ciclos de mantenimiento posteriores según sea necesario, de modo parecido al tratamiento de la PDIC.
- **b.** No todos los pacientes con NMM responden a las IGIV. Algunas series han comunicado que una edad más tardía de aparición de la enfermedad y la presencia de atrofia muscular importante están asociadas a una menor respuesta al tratamiento.
- **c.** Se administran tres ciclos de IGIV mensuales antes de concluir que el tratamiento ha fracasado en un paciente.

2. En los pacientes en los que fracasa el tratamiento con IGIV, se recomienda rituximab, como ya se ha indicado en el apartado anterior sobre PDIC.

3. La ciclofosfamida i.v. fue el primer inmunodepresor que mostró ser eficaz en la NMM, con una mejoría clínica en más del 70 % de los pacientes.
- **a.** Se reserva la ciclofosfamida para los pacientes que no mejoran con IGIV o en que las IGIV están contraindicadas (p. ej., insuficiencia de IgA, reacción alérgica anterior a IGIV, insuficiencia renal, cardiopatía o enfermedad cerebrovascular grave).
- **b.** La dosis inicial de ciclofosfamida es de 0,5 (g/m^2)/mes i.v.
- **c.** Si no se observa ninguna mejoría al cabo de 3 meses, se aumenta la dosis a 0,75 (g/m^2)/ mes i.v.
- **d.** Si sigue sin haber una mejoría al cabo de 3 meses, debe aumentarse la dosis a 1 (g/m^2)/ mes i.v.
- **e.** Si no hay ninguna mejoría al cabo de 3 meses, conviene retirar la ciclofosfamida. Si ha habido una mejoría clara, se mantienen las infusiones mensuales durante 12 meses.
- **f.** Los riesgos de la ciclofosfamida comprenden alopecia, náuseas y vómitos, cistitis hemorrágica y mielodepresión importante.
- **g.** Se administran 20 mg/kg v.o. de mesna cada 3-4 h durante 12-24 h cada mes el día de las infusiones i.v. para reducir la incidencia de toxicidad vesical, y 8 mg v.o. de ondansetrón antes y 8 h después de la infusión de ciclofosfamida para reducir las náuseas.
- **h.** Hay que hidratar intensamente a los pacientes para reducir al mínimo la toxicidad vesical.

4. A diferencia de lo que ocurre en la PDIC y en la NDAMSM, pocos pacientes (menos del 3 % de los casos comunicados) con NMM mejoran con dosis altas de corticoesteroides, plasmaféresis u otros inmunodepresores.

NEUROPATÍA DESMIELINIZANTE ADQUIRIDA MULTIFOCAL SENSITIVOMOTORA

Introducción

1. Hay distintas series de pacientes que presentan las características clínicas, electrofisiológicas e histológicas de la NMM, pero con alteraciones sensitivas subjetivas y objetivas.
2. Se han empleado los términos «síndrome de Lewis-Summer» y «neuropatía desmielinizante adquirida multifocal sensitivomotora» (NDAMSM) para describir esta probable variante de la PDIC.

Fisiopatología

1. La base patógena de la NDAMSM se desconoce, pero como se ha indicado, generalmente se clasifica en el espectro de la PDIC y es probable que tenga una fisiopatología parecida.
2. La NDAMSM y la PDIC presentan unos hallazgos parecidos en el LCR y la biopsia de los nervios sensitivos, además de respuesta a los corticoesteroides.

Pronóstico

De modo parecido a la PDIC, la mayoría de los pacientes mejora con inmunoterapia.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. La pérdida motora y sensitiva se ajusta a una distribución clara de los nervios periféricos antes que a un patrón generalizado en calcetín o guante. Algunos pacientes describen dolor y parestesias.
2. La porción distal de las extremidades superiores se ve afectada con mayor frecuencia que la porción distal de las extremidades inferiores. Excepcionalmente pueden aparecer neuropatías craneales.
3. Existe un predominio del sexo masculino en una relación de 2 a 1. La media de edad de aparición es poco más de 40 años (intervalo, 14-77 años). La aparición suele ser gradual y de evolución lenta.
4. Los reflejos pueden ser normales o estar reducidos.

Datos de laboratorio

1. La concentración de proteínas en el LCR está elevada en el 60 % al 82 % de los pacientes.
2. A diferencia de la NMM, normalmente no hay anticuerpos anti-GM1.
3. En los pacientes con desmielinización localizada en las raíces cervicales del plexo braquial, la RM ha revelado nervios engrosados que se realzan en algunos casos, pero no en todos.

Histopatología

1. Las biopsias de los nervios sensitivos muestran numerosas fibras de gran diámetro escasamente mielinizadas y fibras desmielinizadas dispersas.
2. También puede observarse edema subperineural y endoneural y formación leve de bulbos de cebolla de modo parecido a la PDIC.

Hallazgos electrofsiológicos

1. Al igual que en la PDIC y la NMM, en la NDAMSM los ECN muestran bloqueos de la conducción, dispersión temporal, latencias distales prolongadas, ondas F prolongadas y velocidades de conducción lentas en uno o más nervios motores.
2. En contraposición a la MNN, los estudios sensitivos también son anómalos. Los PANS suelen estar ausentes o tener una baja amplitud, de modo parecido a lo que se observa en los pacientes con PDIC generalizada.

Tratamiento

1. La mayoría de los pacientes con NDAMSM mejora con el tratamiento con IGIV.
2. Iniciar el tratamiento con 2 g/kg de IGIV durante 2-5 días; repetir esta pauta cada mes durante 3 meses y luego individualizar las dosis y los intervalos de tratamiento posteriores, como se ha descrito en el apartado sobre PDIC.
3. Si no hay una respuesta satisfactoria a las IGIV, iniciar tratamiento con 1,5 (mg/kg)/día v.o. de prednisona, como se ha expuesto en el apartado sobre PDIC.
4. A diferencia de la NMM, pero de modo parecido a la PDIC, la mayoría de los pacientes con NDAMSM también ha presentado una mejoría con el tratamiento con corticoesteroides.
5. Esto pone de manifiesto la importancia de la distinción entre la NDAMSM y la NMM, en que la ciclofosfamida representa el único otro fármaco que se ha comunicado que es beneficioso aparte de las IGIV.

NEUROPATÍAS VASCULÍTICAS

Introducción

1. La vasculitis es un diagnóstico histológico que exige el hallazgo de inflamación transparietal y necrosis de las paredes de los vasos sanguíneos.
2. Los trastornos vasculíticos pueden clasificarse basándose en el calibre del vaso afectado (es decir, pequeño, mediano o grande), en si la vasculitis es primaria (p. ej., panarteritis nudosa [PAN], síndrome de Churg-Strauss [SCS], granulomatosis de Wegener [GW]) o secundaria a un trastorno sistémico (enfermedades del tejido conjuntivo, infecciones, reacciones a fármacos, cáncer) o en función de si es una vasculitis sistémica o una vasculitis aislada en el SNP.
3. La PAN es la vasculitis necrosante más frecuente, con una incidencia que oscila entre 2 y 9 casos por millón.
   - **a.** Suele aparecer entre los 40 y los 60 años.
   - **b.** La PAN es un trastorno sistémico que afecta a las arterias de pequeño y mediano calibre en múltiples órganos.
   - **c.** La vasculitis del tubo digestivo puede manifestarse como dolor abdominal, hemorragia o infarto mesentérico.
   - **d.** La isquemia de los riñones puede llevar a insuficiencia renal.
   - **e.** La orquitis también puede ser un signo de PAN.
   - **f.** Normalmente, también se observan pérdida de peso, fiebre y pérdida de apetito.
4. El SCS se manifiesta de modo parecido a la PAN.
   - **a.** La incidencia es de aproximadamente una tercera parte de la de la PAN, pero la frecuencia de la afectación del SNP y el SNC en los casos de SCS es parecida a la de la PAN.
   - **b.** A diferencia de la PAN, el síntoma inicial en los pacientes con SCS suele ser la afectación respiratoria, habitualmente rinitis alérgica, poliposis nasal y sinusitis seguidas de asma.
   - **c.** En el SCS, el asma aparece más tarde, a diferencia del asma habitual, que normalmente aparece antes de los 35 años.
   - **d.** Hay infiltrados pulmonares en casi la mitad de los pacientes, normalmente asociados a asma e hipereosinofilia.
   - **e.** Los signos y síntomas de vasculitis sistémica se dan como término medio 3 años después de la aparición del asma.
   - **f.** Antes que una nefropatía isquémica como se observa en la PAN, hasta la mitad de los pacientes con SCS presenta una glomerulonefritis necrosante.
5. La GW es un trastorno infrecuente que consiste en la afectación granulomatosa necrosante de las vías respiratorias altas y bajas y glomerulonefritis.

a. Los síntomas iniciales de la enfermedad respiratoria (rinorrea, tos, hemoptisis y disnea) y el dolor facial pueden ayudar a distinguir esta forma de otros trastornos vasculíticos.

b. Alrededor del 30 % al 50 % de los pacientes puede tener lesiones del sistema nervioso, aunque sólo del 15 % al 20 % padece neuropatía periférica. Puede aparecer una mononeuropatía múltiple o un patrón simétrico generalizado de afectación.

c. Las neuropatías craneales, en concreto de los nervios óptico, abducens y facial, están implicadas en aproximadamente el 10 % de los casos como consecuencia de la extensión contigua de los granulomas nasales o paranasales antes que de la vasculitis.

6. Polivasculitis microscópica (PAM).

a. Los síntomas clínicos de la PAM son parecidos a los de la PAN, pero a menudo están afectados los pulmones.

b. La frecuencia de la PAM es una tercera parte de la de la PAN, y la media de edad de aparición es de 50 años.

c. La polineuropatía complica la PAM en el 14 % al 36 % de los casos.

d. El deterioro de la función renal, demostrado por el aumento de las concentraciones séricas de urea y creatinina y por la hematuria, es evidente en la mayoría de los pacientes.

Fisiopatología

La base patógena de la vasculitis es la destrucción citotóxica o mediada por el complemento de los vasos sanguíneos (según el tipo específico de vasculitis) con el resultante infarto focal de los nervios periféricos.

Pronóstico

1. Desde que los corticoesteroides empezaron a utilizarse para tratar la vasculitis sistémica en la década de 1950, el índice de supervivencia a los 5 años ha aumentado del 10 % al 55 %.

2. La adición de ciclofosfamida a los corticoesteroides aumentó todavía más el índice de supervivencia a los 5 años hasta una cifra superior al 80 %.

3. La vasculitis no sistémica tiene mejor pronóstico y a menudo responde al tratamiento único con prednisona.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. Están afectadas las fibras motoras y sensitivas, lo que lleva a adormecimiento, dolor y debilidad.
2. Se perciben tres patrones de afectación de los nervios periféricos:
   a. Mononeuropatías múltiples, normalmente dolorosas.
   b. Mononeuropatía múltiple solapada.
   c. Polineuropatías simétricas generalizadas. El patrón de la mononeuropatía múltiple (formas simple y solapada) es el más frecuente y se observa en el 60 % al 70 % de los casos en el momento del diagnóstico, mientras que la polineuropatía generalizada se observa en aproximadamente el 30 % al 40 % de los pacientes.

Hallazgos electrofisiológicos

1. La conducción motora y sensitiva muestra unos potenciales imposibles de obtener o unas amplitudes reducidas con unas latencias distales relativamente normales y unas velocidades de conducción compatibles con degeneración axónica.
2. La EMG muestra indicios de desnervación activa en los músculos afectados.
3. Hay afectación simétrica de los nervios motores y sensitivos, así como alteraciones EMG que reflejan la fisiopatología multifocal.

Datos de laboratorio

1. La velocidad de sedimentación globular (VSG), la proteína C reactiva y el factor reumatoide son mayores de lo normal en la mayoría de los pacientes.
2. PAN: hasta un tercio de los casos está asociado a antigenemia de la hepatitis B. Además, también se han descrito infección por VIH y hepatitis C con la PAN. Las angiografías abdominales pueden revelar un aneurisma vasculítico.
3. SCS: la evaluación revela eosinofilia y anticuerpos citoplasmáticos antineutrofílicos (ANCA), principalmente antimieloperoxidasa o p-ANCA, debido a su patrón de tinción perinuclear. Estos anticuerpos p-ANCA están presentes en hasta dos terceras partes de los pacientes.
4. GW: la evaluación revela la presencia de anticuerpos antineutrofílicos dirigidos contra la proteinasa 3 (c-ANCA). La especificidad de c-ANCA para la GW es del 98 % y la sensibilidad, del 95 %. La vasculitis es parecida a la de la PAN, con afectación de los vasos medianos y pequeños. También se observa infiltración granulomatosa de las vías respiratorias y glomerulonefritis necrosante.
5. La ausencia de eosinofilia periférica e infiltrados eosinófilos en la biopsia y la ausencia de asma ayudan a distinguir la GW del SCS.
6. PAM: normalmente, las pruebas analíticas muestran la presencia de p-ANCA, aunque a veces también pueden detectarse c-ANCA.

Histopatología

1. Es recomendable tomar una biopsia del nervio peroneo superficial, si está afectado, porque al mismo tiempo también puede tomarse una biopsia del músculo peroneo corto. El rendimiento diagnóstico aumenta cuando se toma una biopsia del nervio y el músculo.
2. El diagnóstico histológico definitivo de vasculitis exige la presencia de infiltración transparietal de células inflamatorias y necrosis de la pared vascular.

Tratamiento

1. La vasculitis sistémica se trata inicialmente con una asociación de corticoesteroides y ciclofosfamida.
2. La vasculitis por hipersensibilidad y la vasculitis aislada del SNP pueden tratarse con prednisolona.
3. Iniciar el tratamiento con corticoesteroides con pulsos de metilprednisolona (1 g/día i.v. durante 3 días) y luego cambiar a 1,5 (mg/kg)/día v.o. de prednisona (hasta 100 mg a días alternos) en una dosis única por la mañana.
   - **a.** Al cabo de 2-4 semanas, cambiar a prednisona a días alternos (es decir, 100 mg a días alternos). Tras 4-6 meses, el autor empieza a reducir progresivamente la dosis de prednisona en 5 mg cada 2 semanas hasta 20 mg a días alternos y luego en 2,5 mg cada 2 semanas.
   - **b.** Se utiliza tratamiento asociado con aporte complementario de calcio y vitamina D además de bisfosfonatos para evitar y tratar la osteoporosis causada por corticoesteroides, como se expone en el apartado sobre la PDIC.
4. El tratamiento con ciclofosfamida se inicia al mismo tiempo que los corticoesteroides y puede administrarse por vía oral o en pulsos i.v.
   - **a.** La ciclofosfamida oral en una dosis de 1-2 mg/kg es un depresor más potente del sistema inmunitario, pero está asociado a más efectos adversos (p. ej., cistitis hemorrágica) que los pulsos i.v.
   - **b.** Son preferibles los pulsos i.v. mensuales de ciclofosfamida en una dosis de 500-1 000 mg/m^2 de superficie corporal.
   - **c.** Se administran 20 mg/kg v.o. de mesna cada 3-4 h de durante 12-24 h cada mes el día de las infusiones i.v. para reducir la incidencia de toxicidad vesical, y 8 mg v.o. de ondansetrón antes y 8 h después de la infusión de ciclofosfamida para reducir las náuseas.
   - **d.** Hay que hidratar intensamente a los pacientes para reducir al mínimo la toxicidad vesical.
5. Tras los pulsos i.v. de ciclofosfamida, la cifra de leucocitos disminuye y alcanza el valor mínimo al cabo de 7-18 días, período durante el cual el riesgo de infección es

mayor. Realizar un hemograma completo y un análisis de orina antes de cada tratamiento. El análisis de orina se lleva a cabo cada 3-6 meses después del tratamiento debido al riesgo de futuro cáncer de vejiga.

6. Mantener el tratamiento con ciclofosfamida y corticoesteroides en altas dosis hasta que el paciente empiece a mejorar o los déficits se estabilicen, lo que suele ocurrir al cabo de 4-6 meses. Posteriormente, la dosis de prednisona se reduce de forma gradual en 5 mg cada 2-3 semanas.

7. Generalmente, los pulsos de ciclofosfamida se mantienen durante al menos 6 meses tras la estabilización. Luego, la ciclofosfamida puede retirarse y sustituirse por azatioprina o metotrexato (tabla 8-1). Si los pacientes no responden a los pulsos de ciclofosfamida, hay que probar la administración por vía oral antes de llegar a la conclusión de que el tratamiento con ciclofosfamida ha fracasado en ese paciente.

8. Con frecuencia, los pacientes con SCS necesitan dosis bajas continuas de prednisona debido al asma asociada. Las recaídas son infrecuentes en la PAN, la PAM y la vasculitis aislada del SNP, pero se dan en hasta el 50 % de los casos de GW. Este tipo de pacientes puede necesitar tratamiento inmunodepresor de por vida.

9. Hay menos experiencia con otros inmunodepresores en el tratamiento de la vasculitis. En un estudio abierto de metotrexato en bajas dosis (0,15-0,3 mg/kg y día) asociado a corticoesteroides, se observó una mejoría notable en el 76 % de los pacientes con GW y se produjo una remisión en el 69 %.

10. Los pacientes con PAN relacionada con hepatitis B o C necesitan tratamiento especial:

- **a.** El tratamiento tradicional con ciclofosfamida y corticoesteroides en altas dosis puede permitir que el virus persista y se replique, lo que aumenta el riesgo de insuficiencia hepática.
- **b.** Está recomendado usar corticoesteroides sólo durante las primeras semanas de tratamiento para controlar las manifestaciones potencialmente mortales de la vasculitis sistémica. Después conviene retirarlos
- **c.** La plasmaféresis y los antivíricos como la vidarabina o el interferón a se utilizan para inhibir el virus y controlar la evolución de la enfermedad neurológica.
- **d.** El interferón α (3 millones de unidades 3 veces/semana) es eficaz para tratar la crioglobulinemia mixta asociada a hepatitis C.

NEUROPATÍA ASOCIADA A SARCOIDOSIS

Introducción

1. La sarcoidosis es un trastorno granulomatoso multiorgánico que afecta fundamentalmente no sólo a los pulmones y los ganglios linfáticos, sino también al hígado, el bazo, las membranas mucosas, la glándula parótida, los músculos, el SNC y el SNP.
2. Es más frecuente en las mujeres que en los varones.
3. En un 5 % de los pacientes con sarcoidosis está afectado el SNP o el SNC.
4. La afectación del sistema nervioso sin enfermedad sistémica es infrecuente.

Fisiopatología

1. La sarcoidosis es un trastorno autoinmunitario, aunque se desconoce su etiología y fisiopatología. Se ha propuesto reiteradamente una relación con la tuberculosis, pero no se ha demostrado.
2. Puede aparecer neuropatía periférica como consecuencia de la compresión directa provocada por los granulomas, la isquemia, una combinación de ambas u otros factores mal definidos.

Pronóstico

1. Los pacientes con neurosarcoidosis, especialmente de los nervios craneales, pueden responder al tratamiento con corticoesteroides.
2. Si los pacientes no responden a los corticoesteroides, pueden probarse otros fármacos inmunodepresores.
3. No es excepcional que la neurosarcoidosis relacionada con polineuropatía/polirradiculopatía sea resistente al tratamiento.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. Normalmente, los síntomas generales e inespecíficos de fiebre, pérdida de peso y cansancio son las manifestaciones clínicas iniciales.
2. No es rara la presencia de adenopatías palpables.
3. Un hallazgo frecuente en la presentación es la uveítis granulomatosa aguda, que puede evolucionar a un déficit visual. Aparecen eritema nodoso e hipercalcemia.

4. Los pacientes pueden acudir con afectación de múltiples nervios craneales. El nervio craneal afectado con mayor frecuencia es el nervio facial, cuya afectación puede ser bilateral. Con frecuencia también están afectados los nervios óptico y vestibulococlear.
5. También aparecen mononeuropatías múltiples periféricas, plexopatía y polirradiculoneuropatía. Si hay afectación radicular generalizada, los pacientes pueden acudir con signos y síntomas bastante parecidos a los de la PDIA o PDIC.
6. La afección más frecuente del SNP es una mononeuropatía subclínica múltiple, que puede apreciarse mediante un estudio electrodiagnóstico. Con menor frecuencia, los pacientes presentan signos y síntomas indicativos de una neuropatía periférica fundamentalmente sensitiva, motora o sensitivomotora de evolución lenta.
7. Es frecuente observar adenopatías hiliares en las radiografías de tórax, la TC y la gammagrafía con galio. Suele haber niveles elevados de enzima conversora de angiotensina.

Histopatología

1. El principal resultado histopatológico son granulomas no caseosos en distintos tejidos.
2. Cuando los nervios periféricos están afectados, la biopsia de nervio puede revelar la infiltración abundante del nervio por múltiples granulomas sarcoideos que afectan a todas las regiones de las estructuras neurales de sostén (endoneuro, perineuro y epineuro) asociada a vasculitis linfocítica.

Hallazgos electrofsiológicos

1. El hallazgo más frecuente es la ausencia de PANS o la reducción de su amplitud y, con menor frecuencia, de la amplitud de los PAMC en un patrón de mononeuropatía múltiple.
2. Algunos pacientes presentan un enlentecimiento más profundo que indica una lesión nerviosa con componente desmielinizante en contraposición a axónica.

Tratamiento

1. El tratamiento se inicia con prednisona 1,5 (mg/kg)/día v.o. y el ajuste de la dosis, como se describe en el apartado sobre «Tratamiento de la PDIC».
2. Los fármacos de segunda línea en los pacientes que no responden a los corticoesteroides son: azatioprina (2-3 mg/kg y día), metotrexato (7,5-35 mg/semana), ciclosporina (3-6 mg/kg y día) y ciclofosfamida (1-2 mg/kg y día), como se describe en el apartado sobre «PDIC» (tabla 8-1).

NEUROPATÍA ASOCIADA A LEPRA

Introducción

1. La bacteria acidorresistente *Mycobacterium leprae* causa la lepra.
2. La lepra se detecta con frecuencia en el sudeste asiático, África, Sudamérica y Europa, pero también es endémica en algunas zonas de Estados Unidos (como Hawai o Texas)[2].
3. Se reconocen tres manifestaciones clínicas principales de la enfermedad: lepra tuberculoide, lepromatosa y dimorfa intermedia (tabla 8-2).
4. El estado inmunitario del huésped determina la forma de presentación.

Fisiopatología

1. El espectro clínico y patológico de la enfermedad depende de la respuesta inmunitaria del huésped a *M. leprae* y refleja el relativo equilibrio entre el linfocito T cooperador de tipo 1 (T_H1; cooperador) y los linfocitos T_H2(supresores).

TABLA 8-2 **Características clínicas, analíticas, inmunitarias e histopatológicas de la lepra**

	Lepra tuberculosa (TT)	Lepra dimorfa intermedia (BB)	Lepra lepromatosa (LL)
Prueba de la lepromina	Positiva (> 5 mm de induración)	+/– (2-5 mm de induración)	Negativa (0-2 mm de induración)
Índice bacteriano	0	2-4	5-6
Índice morfológico	Bajo (hasta 0)	Moderado	Alto (hasta 10)
Inmunología	Inmunidad celular; intacta, linfocitos $T_H1 > T_H2$; citocinas expresadas: IL-2, IF-γ	Inmunidad celular; inestable; puede oscilar y cambiar de intacta a ausente	Inmunidad celular; ausente; linfocitos $T_H2 > T_H1$; citocinas expresadas: IL-4, IL-5, IL-10

Lesiones cutáneas	Pocas lesiones cutáneas grandes localizadas y bien delimitadas; máculas eritematosas y placas con bordes elevados Los centros de las lesiones pueden estar hipopigmentados	El tamaño, número y aspecto de las lesiones cutáneas están a medio camino entre los observados en los extremos de la TT y LL	Múltiples máculas y pápulas simétricas y pequeñas; las lesiones antiguas forman placas y nódulos
Histopatología	Granulomas localizados y células gigantes rodeadas de un infiltrado linfocítico denso que se extiende a la epidermis. Tinción de Fite: negativa para bacterias	Granulomas con células epitelioides pero sin células gigantes No localizados por zonas de linfocitos Si hay linfocitos, se infiltran de manera difusa Tinción de Fite: ligeramente positiva	Linfocitos escasos, pero si los hay están difusos junto con macrófagos espumosos cargados de microorganismos Tinción de Fite: extremadamente positiva
Neuropatía	Mononeuropatía de los nervios cutáneos superficiales o grandes troncos nerviosos (es decir, nervios cubital, mediano, peroneo), múltiples mononeuropatías Puede observarse lepra neurítica pura	Las neuropatías pueden oscilar dentro del espectro de las que se observan en la TT y LL	La polineuropatía sensitiva y sensitivomotora simétrica distal es más frecuente que la mononeuropatía. No se observa lepra neurítica pura
Tratamiento[a]	Dapsona 100 mg/día Rifampicina 600 mg/día Duración 12 meses	Igual que para la LL	Dapsona 100 mg/día Rifampicina 600 mg/día Clofazimina 50 mg/día Duración: 2 años o hasta que la citología cutánea (IM) sea 0

IF, interferón; IL, interleucina; IM, índice morfológico; T_H1, linfocito cooperador de tipo 1; T_H2, linfocito cooperador de tipo 2.
Las características de la forma tuberculoide dimorfa (TD) oscilan entre las formas TT y BB.
Las características de la forma lepromatosa dimorfa (LD) oscilan entre las observadas en las formas de lepra BB y LL.
[a]El tratamiento es el que recomienda el Hansen's Disease Center, Carville LA.
De Amato AA, Russell J. *Neuromuscular Disease*. New York: McGraw-Hill; 2008, con autorización.

[2] *Nota del revisor:* en España prácticamente no existen casos autóctonos de lepra, pero pueden detectarse en inmigrantes procedentes de zonas endémicas.

2. La lepra tuberculoide y la lepra lepromatosa representan los dos extremos de la manifestación de la enfermedad.

3. La forma tuberculoide define un extremo del espectro, en que predominan los linfocitos T_H1. Los linfocitos T_H1 producen interleucina 2 (IL-2) e interferón g, lo que a su vez lleva a la activación de los macrófagos.

4. En el otro extremo, la forma lepromatosa está dominada por los linfocitos T_H2, que

producen IL-4, IL-5 e IL-10, lo que disminuye la inmunidad celular e inhibe los macrófagos.

5. Los subtipos dimorfos ponen de manifiesto respuestas inmunitarias que abarcan todo el espectro que va de la formas tuberculoide a la lepromatosa.

Pronóstico

La neuropatía responde muy bien a los antibióticos.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. En la lepra tuberculoide, la respuesta inmunitaria celular está intacta, lo que lleva a lesiones inflamatorias circunscritas y focales que afectan a la piel o los nervios.
   a. Las lesiones cutáneas tienen el aspecto de máculas y placas hipopigmentadas bien definidas y dispersas con anestesia central y bordes eritematosos elevados.
   b. El microorganismo tiene una predilección por las regiones más frescas del cuerpo (p. ej., cara, extremidades) antes que por regiones más calientes como la ingle o las axilas.
   c. Los nervios más superficiales que se encuentran cerca de las lesiones cutáneas también pueden estar afectados.
   d. Algunos troncos nerviosos específicos resultan afectados de forma preferente: el nervio cubital en el epicóndilo medial, el nervio mediano en la porción distal del antebrazo, el nervio peroneo en la cabeza del peroné, el nervio sural, el nervio auricular mayor y el nervio radial superficial en la muñeca.
   e. La manifestación neurológica más frecuente de la lepra tuberculoide es la mononeuropatía o la mononeuropatía múltiple.

2. En la lepra lepromatosa, la inmunidad celular está afectada, lo que se traduce en una infiltración extensa del proceso de los bacilos, anestesia y anhidrosis.
   a. Las manifestaciones clínicas suelen ser más graves en el subtipo lepromatoso, pero al igual que en la forma tuberculoide, las regiones más frescas del cuerpo son más sensibles.
   b. Los microorganismos se multiplican prácticamente sin obstáculos y se propagan por vía hematógena, lo que produce zonas confluentes y simétricas de exantema.
   c. Con el tiempo, aparece una polineuropatía sensitivomotora simétrica y de evolución lenta.
   d. Al igual que en el subtipo tuberculoide, con el tiempo pueden verse afectados los troncos nerviosos, lo que lleva a mononeuropatías superpuestas.

3. Los pacientes con lepra dimorfa son los que tienen la mayor incidencia de

complicaciones neurológicas.

   a. Estos pacientes pueden mostrar las características clínicas e histológicas de las formas lepromatosa y tuberculoide.

   b. Los pacientes pueden presentar polineuropatías sensitivomotoras simétricas generalizadas, mononeuropatías y mononeuropatías múltiples, entre ellas mononeuropatías múltiples en localizaciones atípicas, como el plexo braquial.

4. Excepcionalmente, los pacientes con lepra presentan neuropatía periférica aislada sin lesiones cutáneas.

   a. Hay que pensar en una posible neuropatía lepromatosa en los habitantes de zonas endémicas sin lesiones cutáneas.

   b. Prácticamente todas las personas con lepra neurítica pura tienen el subtipo tuberculoide o tuberculoide dimorfo de la enfermedad.

Estudios electrofisiológicos

La EMG y los ECN son compatibles con mononeuropatías axónicas múltiples.

Histopatología

El diagnóstico de lepra puede confirmarse con una biopsia de piel o de nervio (tabla 8-2).

Tratamiento

1. Actualmente, el tratamiento se basa en la administración de dapsona, rifampicina y clofazimina, aunque recientemente se ha demostrado la eficacia de otros fármacos, entre ellos la talidomida, el pefloxacino, el ofloxacino, el esparfloxacino, la minociclina y la claritromicina (tabla 8-2).

2. Suelen necesitarse 2 años de tratamiento para lograr la erradicación completa del microorganismo.

3. Una posible complicación del tratamiento, especialmente en la lepra dimorfa, es la «reacción de inversión», que puede tener lugar en cualquier momento durante el tratamiento de la enfermedad.

   a. La reacción de inversión tiene lugar como resultado de un cambio hacia el extremo tuberculoide del espectro con un aumento de la inmunidad celular.

   b. El aumento de la respuesta celular se caracteriza por una liberación excesiva de factor de necrosis tumoral α, interferón γ e IL-2, con la formación de nuevos granulomas.

   c. Parece que 50 mg/día de prednisona mitigan esta reacción adversa e incluso pueden utilizarse de manera profiláctica en pacientes de alto riesgo al inicio del tratamiento.

4. Un segundo tipo de reacción al tratamiento es el eritema nudoso leproso (ENL), que aparece en pacientes situados en el extremo lepromatoso de la enfermedad.
   a. El ENL está asociado a la aparición de múltiples nódulos eritematosos subcutáneos, a veces dolorosos; también puede producirse una reagudización de la neuropatía.
   b. El ENL es consecuencia de la degradación lenta de los antígenos (residuos bacterianos) que se traduce en el depósito de complejos antígeno-anticuerpo y de complemento en el tejido afectado.
   c. El ENL puede tratarse con 50 mg/día de prednisona o talidomida.

5. La prevención de la lepra es el objetivo final y comporta múltiples estrategias, empezando por el diagnóstico precoz de los posibles casos y la rápida instauración del tratamiento, a menudo con hospitalizaciones breves para garantizar la comprensión y el cumplimiento del tratamiento con múltiples fármacos.

6. Actualmente se recomienda la quimioprofilaxis de los contactos infantiles con rifampicina diaria durante 6 meses.

7. Hay distintas vacunas en las zonas endémicas, entre ellas la vacuna antituberculosa, la vacuna inactivada contra la lepra y la vacuna de microorganismos modificados químicamente.

NEUROPATÍA ASOCIADA A BORRELIOSIS DE LYME

Introducción

1. *Borrelia burgdorferi* es una espiroqueta transmitida por las garrapatas.
2. Se transmite por la garrapata del ciervo, *Ixodes dammini*.
3. Es una espiroqueta adquirida por una garrapata al alimentarse de un hospedador animal infectado; luego la garrapata transmite la espiroqueta a su siguiente hospedador al alimentarse.
4. La garrapata tiene que estar adherida unas 12 h a 24 h para que se produzca la infección secundaria del huésped.

Fisiopatología

1. Se desconoce el mecanismo patógeno de la neuropatía de Lyme.
2. La neuropatía puede ser consecuencia de una respuesta inmunitaria indirecta o de algún tipo de vasculopatía inmunitaria.

Pronóstico

Los pacientes mejoran con tratamiento antibiótico apropiado.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. Se reconocen tres estadios de la enfermedad sistémica:
   a. Infección temprana (eritema migratorio de la piel: localizado).
   b. Infección diseminada.
   c. Infección tardía.
2. En el mes siguiente a la picadura de una garrapata infectada, se observa un círculo eritematoso creciente alrededor de la picadura original. No obstante, no todos los pacientes perciben el eritema migratorio.
3. En cuanto a las manifestaciones del SNP, los signos y síntomas pueden variar según el estadio de la enfermedad.
4. En la enfermedad en estadio 2, pueden presentarse mononeuropatías craneales. La parálisis del nervio facial es la más común y es bilateral en aproximadamente un 50 % de los casos.
5. Pueden aparecer polirradiculoneuropatías asimétricas, plexopatías o mononeuropatías

múltiples. La meningitis aséptica es bastante frecuente.

6. Excepcionalmente puede confundirse con una PDIA.

7. En el estadio 3 puede aparecer una polineuropatía sensitivomotora simétrica distal.

Datos de laboratorio

1. Los anticuerpos dirigidos contra la espiroqueta pueden cuantificarse mediante enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA) o análisis de inmunofluorescencia. Las reacciones falsas positivas no son infrecuentes.

2. En análisis de inmunotransferencia es útil para confirmar un ELISA positivo.

Hallazgos electrofisiológicos

Los ECN revelan una reducción de la amplitud de los PAMC y los PANS y alteraciones de la desnervación en el EMG en la distribución de los nervios afectados.

Tratamiento

1. Los adultos con parálisis del nervio facial debidas a borreliosis de Lyme suelen recibir tratamiento con amoxicilina (500 mg v.o. 4 veces/día) además de probenecid (500 mg 4 veces/día durante 2-4 semanas). Si son alérgicos a la penicilina, puede administrarse 100 mg v.o de doxiciclina 2 veces/día durante 2-4 semanas o puede emplearse este fármaco en primer lugar.

2. Los menores de 4 años con parálisis facial pueden recibir tratamiento con 20-40 (mg/kg)/día de amoxicilina en 4 dosis fraccionadas durante 2-4 semanas. Si son alérgicos a la penicilina, los niños pueden recibir tratamiento con 30 (mg/kg)/día de eritromicina en 4 dosis fraccionadas durante 2-4 semanas.

3. Los adultos con otros tipos de neuropatía periférica reciben tratamiento con 20-24 millones de UI/día de penicilina i.v. durante 10-14 días o con 2 g/día de ceftriaxona i.v. durante 2-4 semanas. Los adultos alérgicos a la penicilina deben recibir 100 mg v.o. de doxiciclina 2 veces/día durante 30 días.

4. Los niños con neuropatía de Lyme (aparte de la parálisis del nervio facial) pueden recibir 250 000 (UI/kg)/día de penicilina G por vía i.v. en dosis fraccionadas durante 10-14 días o 50-80 (mg/kg)/día de ceftriaxona i.v. durante 2-4 semanas.

POLINEUROPATÍA DISTAL SIMÉTRICA ASOCIADA A VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Introducción

En los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) suele observarse una polineuropatía distal simétrica.

Fisiopatología

1. Se ha observado carencia de vitamina B_{12} en algunas series, pero otros estudios sugieren que el metabolismo de las vitaminas no interviene en las complicaciones neurológicas del VIH.
2. Las biopsias de nervio pueden mostrar inflamación perivascular (principalmente macrófagos y linfocitos T), que sugieren una posible base inmunitaria.

Pronóstico

La neuropatía responde mal al tratamiento.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. Los pacientes refieren adormecimiento y parestesias dolorosas de las manos y los pies.
2. Algunos pacientes son asintomáticos, pero se observa que presentan una disminución de la sensibilidad en todas las modalidades y una disminución de los reflejos en la exploración.

Hallazgos electrofisiológicos

El estudio electrodiagnóstico revela indicios de una polineuropatía axónica simétrica más sensitiva que motora.

Tratamiento

1. Los antirretrovíricos no tienen ningún efecto demostrable sobre la evolución de la polineuropatía distal simétrica.
2. El objetivo del tratamiento es en buena parte el alivio sintomático del dolor (tabla 8-3).

POLIRRADICULONEUROPATÍA ASOCIADA A VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Introducción

Los pacientes con sida avanzado pueden presentar polirradiculopatía progresiva aguda, plexopatía o mononeuropatías múltiples causadas por una infección por CMV. Poco después de la seroconversión también puede aparecer el SGB característico.

Fisiopatología

Se cree que la base de la enfermedad es la infección y la inflamación secundaria de las neuronas por el CMV.

Pronóstico

El pronóstico es malo en la mayoría de los pacientes, y la mayor parte de ellos mueren al cabo de varias semanas o meses.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. Los pacientes sufren adormecimiento intenso, dolor y debilidad en las piernas, que suele ser asimétrica.
2. También notan una reducción de la sensibilidad perineal con parestesias dolorosas. La incontinencia urinaria y fecal es frecuente.
3. En ocasiones se ven afectados los nervios craneales y las extremidades superiores.
4. Los pacientes pueden tener indicios de infección por CMV en otras zonas del cuerpo (es decir, retinitis por CMV).

Datos de laboratorio

1. El LCR revela aumento de la concentración de proteínas, pleocitosis neutrofílica y reducción de la concentración de glucosa.
2. El CMV puede cultivarse en el LCR, la sangre y la orina.

TABLA 8-3 Tratamiento de las neuropatías sensitivas dolorosas

Tratamiento	Vía de administración	Dosis	Efectos secundarios
Primera línea			
Antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina, nortriptilina)	v.o.	10-100 mg al acostarse	Alteraciones cognitivas, sedación, queratoconjuntivitis seca y xeroftalmia, retención de orina y estreñimiento
Duloxetina	v.o.	60 mg/día	Alteraciones cognitivas, sedación, mareo, insomnio, náuseas y estreñimiento
Gabapentina	v.o.	300-1200 mg 3 veces/día	Alteraciones cognitivas y sedación
Pregabalina	v.o.	50-100 mg 3 veces/día	Alteraciones cognitivas y sedación
Segunda línea			
Carbamazepina	v.o.	200-400 mg/6-8 h	Alteraciones cognitivas, mareo, leucocitopenia y disfunción hepática
Fenitoína	v.o.	200-400 mg al acostarse	Alteraciones cognitivas, mareo y disfunción hepática
Tramadol	v.o.	50 mg 4 veces/día	Alteraciones cognitivas y molestias digestivas
Tercera línea			
Mexiletina	v.o.	200-300 mg 3 veces/día	Arritmias
Otros fármacos			
Crema de lidocaína al 2,5 %/prilocaína al 2,5 %	Aplicar por vía cutánea	4 veces/día	Eritema local
Parche de lidocaína al 5 %	Aplicar en la zona dolorosa	Hasta 3 parches/día	Eritema local
Crema de capsaicina al 0,025-0,075 %	Aplicar por vía cutánea	4 veces/día	Quemazón dolorosa en la piel

v.o., vía oral.
Modificada de Amato AA, Russell J. *Neuromuscular Disease*. New York: McGraw-Hill; 2008, con autorización.

Hallazgos electrofisiológicos

La EMG y los ECN muestran indicios de polirradiculoneuropatía axónica multifocal.

Tratamiento

1. Está justificada una prueba de ganciclovir o foscarnet, aunque el pronóstico sigue siendo malo.
2. El dolor debe tratarse de modo parecido al de otras neuropatías dolorosas (tabla 8-3).

NEUROPATÍA RELACIONADA CON EL HERPES DE LA VARICELA-ZÓSTER

Introducción

1. La infección por herpes de la varicela-zóster (HVZ) puede ser el resultado de la reactivación de un virus latente o de una primoinfección.
2. La primoinfección por HVZ con frecuencia está asociada a zóster diseminado grave en los pacientes inmunodeprimidos.
3. La incidencia de infección por HVZ es de aproximadamente 480 personas por cada 100 000.
4. La edad de máxima incidencia de la enfermedad oscila entre los 55 y 75 años.

Fisiopatología

1. Tras la infección inicial, el HVZ migra a los ganglios sensitivos.
2. Con la reactivación, el virus se replica, desciende por los nervios sensitivos y produce las lesiones de zóster cutáneo características.
3. Se ha propuesto que la paresia motora aparece como consecuencia de la neuritis local provocada por el virus en el nervio espinal y el posterior acceso del virus a los axones motores.

Pronóstico

En torno al 25 % de los pacientes afectados sufre un dolor residual considerable que se denomina neuralgia postherpética.

Diagnóstico

1. Dos terceras partes de las infecciones se manifiestan en forma de zóster cutáneo.
2. El dolor y las parestesias en una distribución dermatómica pueden preceder en una semana o más al exantema vesicular.
3. Del 5% al 30% de los pacientes con zóster cutáneo característico presenta una debilidad que afecta a los músculos del miotoma que corresponden a la distribución dermatómica de la erupción.

Tratamiento

1. El aciclovir intravenoso puede salvar la vida a los pacientes inmunodeprimidos con

infecciones graves.

2. El tratamiento de la neuralgia postherpética es sintomático (tabla 8-3).

3. Se ha observado que la gabapentina y la carbamazepina son eficaces en la neuralgia postherpética.

4. Los estudios controlados con placebo han demostrado que el tratamiento con antidepresivos tricíclicos al comienzo de la evolución del exantema reduce la incidencia de dolor postherpético.

5. Pueden aplicarse parches de lidocaína al 5% sobre las zonas dolorosas, con un límite máximo de 3 parches/día. La aplicación en la zona afectada de un bálsamo de ácido acetilsalicílico mezclado con crema hidratante (o mejor, si está disponible, cloroformo) reduce el dolor.

POLINEUROPATÍA DIABÉTICA SENSITIVA Y SENSITIVOMOTORA DISTAL SIMÉTRICA

Introducción

1. La forma más común de neuropatía diabética es una polineuropatía sensitiva distal simétrica (PNSDS) estándar.
2. El riesgo de padecer neuropatía periférica se correlaciona con la duración de la diabetes, la idoneidad del control de la hiperglucemia y la presencia de retinopatía y nefropatía.

Fisiopatología

1. La base patógena de la PNSDS se desconoce y es polémica.
2. Las principales teorías implican un proceso metabólico, lesión isquémica o un trastorno autoinmunitario.

Pronóstico

La neuropatía es de evolución lenta, pero puede estabilizarse o mejorar con el control estricto de la diabetes.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. Es una neuropatía dependiente de la longitud de los nervios periféricos, que se manifiesta clínicamente con una pérdida sensitiva que empieza en los dedos de los pies y una progresión gradual hasta afectar a las piernas.
2. Los síntomas sensitivos pueden evolucionar hasta afectar a las manos, empezando también por los dedos de las manos y avanzando en dirección proximal, hasta traducirse en la distribución que habitualmente se denomina en «guante y calcetín».
3. Cuando es grave, puede haber pérdida sensitiva sobre la región abdominal con progresión desde la línea media en dirección lateral hasta la espalda, pero normalmente sin afectarla.
4. Con frecuencia, los pacientes refieren hormigueo, dolor lancinante, dolor urente y un dolor sordo profundo.
5. Aunque puede haber debilidad y atrofia leve de los músculos intrínsecos del pie y los dorsiflexores del tobillo, la debilidad importante es infrecuente y se observa en casos

avanzados.

6. Los pacientes con PNSDS también pueden presentar signos y síntomas de una neuropatía autónoma.

Hallazgos electrofisiológicos

La EMG y los ECN muestran indicios de neuropatía simétrica, generalizada, de predominio distal y más sensitiva que motora, que es fundamentalmente de naturaleza axónica.

Tratamiento

1. Varios estudios han demostrado que el control estricto de la glucosa puede reducir el riesgo de padecer neuropatía o mejorar la neuropatía subyacente.
2. El trasplante pancreático también se traduce en una estabilización o una leve mejoría.
3. Se han utilizado varios fármacos para tratar los síntomas dolorosos asociados a la PNSDS, entre ellos antiepilépticos, antidepresivos, antagonistas del sodio y otros analgésicos con buenos resultados variables. La estrategia para el tratamiento del dolor neuropático diabético es parecida a la de cualquier tipo de neuropatía sensitiva dolorosa (tabla 8-3).
4. Se puede iniciar el tratamiento con un parche de lidocaína al 5% en los pies.
5. A continuación, es posible emplear gabapentina en una dosis inicial de 300-400 mg 3 veces/día, y aumentarla gradualmente según se tolere y sea necesario hasta 1 200 mg 3 veces/día. Pueden probarse otros antiepilépticos en lugar de la gabapentina, como la pregabalina, la fenitoína, la carbamazepina y el topiramato, entre otros. Ningún estudio ha demostrado claramente que un fármaco sea mejor que otro para aliviar el dolor neuropático.
6. Si la gabapentina y los parches de lidocaína son insuficientes para controlar el dolor, puede añadirse un antidepresivo (p. ej., nortriptilina, amitriptilina) en una dosis de 10-25 mg a la hora de acostarse. Aumentar a razón de 25 mg/mes hasta 100 mg/día a la hora de acostarse o según se tolere. Otra opción es la administración de 60 mg/día de duloxetina.
7. En los pacientes que no responden a un antiepiléptico asociado a un ADT, se recomienda administrar 50 mg de tramadol 4 veces/día y parches de lidocaína. Los parches de fentanilo son un recurso razonable, pero extremo.
8. La crema de capsaicina no parece ser útil.
9. El tratamiento de la neuropatía autónoma es sintomático.
    a. La hipotensión arterial ortostática puede tratarse con fludrocortisona (con una dosis inicial de 0,1 mg 2 veces/día) o midodrina (10 mg 3 veces/día).
    b. Los AINE también pueden ser beneficiosos.

c. Para tratar la gastroparesia diabética se utiliza metoclopramida.

d. La clonidina puede ser útil en la diarrea persistente.

e. El sildenafilo y los fármacos afines gozan de popularidad en el tratamiento de la impotencia.

f. Hay que aconsejar al paciente con hipotensión arterial ortostática que duerma con toda la cama inclinada hacia arriba de 20° a 40° en el cabezal.

10. Hay que centrarse en el cuidado de los pies, la prevención de las úlceras, las abrasiones y los problemas ungueales.

RADICULOPLEXOPATÍA DIABÉTICA

Introducción

1. También se conoce como amiotrofia diabética, síndrome de Bruns-Garland, radiculoplexopatía diabética lumbosacra y neuropatía diabética proximal.
2. La polirradiculoneuropatía afecta con mayor frecuencia a los ancianos diabéticos de tipo 2, pero también puede afectar a los diabéticos de tipo 1. En aproximadamente un tercio de los pacientes, la polirradiculopatía es la manifestación inicial de la diabetes.

Fisiopatología

Se ha especulado con la posibilidad de una microangiopatía inmunitaria, pero no se ha demostrado.

Pronóstico

1. Aunque la aparición suele ser unilateral, no es infrecuente que la extremidad inferior contralateral se vea afectada al cabo de varias semanas o meses. Excepcionalmente, la amiotrofia diabética aparece en ambos miembros inferiores al mismo tiempo.
2. La radiculoplexopatía evoluciona gradualmente o de manera escalonada, por lo general durante varias semanas o meses, pero se han documentado casos de progresión en 18 meses.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. La neuropatía suele aparecer unilateralmente con dolor intenso en la región lumbar, la cadera y el muslo.
2. Al cabo de unos días o semanas, se observan atrofia y debilidad de los músculos proximales y distales en la pierna afectada. Alrededor de la mitad de los pacientes refiere adormecimiento y parestesia. El reflejo rotuliano casi siempre está ausente en el lado afectado.
3. A menudo, la polirradiculoneuropatía va precedida de una pérdida grave de peso.
4. También pueden aparecer monorradiculopatías o polirradiculopatías dorsales y polirradiculoneuropatía cervical.

Datos de laboratorio

1. La concentración de proteínas en el LCR suele estar ligeramente elevada, mientras que el número de células es normal.
2. La VSG puede estar elevada.
3. Las imágenes de RM de las raíces y el plexo lumbosacros pueden revelar alteraciones inflamatorias.

Hallazgos electrofisiológicos

1. En los pacientes con PNSDS subyacente se observan las características electrofisiológicas de una polineuropatía sensitivomotora axónica generalizada, como ya se ha descrito anteriormente.
2. Los ECN y la EMG de la amiotrofia diabética reflejan afectación axónica multifocal en las raíces y el plexo.
3. La EMG de aguja muestra ondas agudas positivas y potenciales de fibrilación en los músculos proximales y distales de las extremidades afectadas y en los músculos paraespinales. El reclutamiento de los PAUM está reducido en los grupos musculares débiles. A medida que tiene lugar la reinervación con el tiempo, pueden observarse PAUM polifásicos de gran amplitud y larga duración.

Tratamiento

1. Estudios retrospectivos de dimensiones limitadas han comunicado que las IGIV, la prednisona y otros tipos de tratamiento inmunodepresor son eficaces para tratar a pacientes con amiotrofia diabética.
2. Generalmente, se tiende a evitar el tratamiento con IGIV, dado el mayor riesgo de insuficiencia renal debida a necrosis tubular aguda en los diabéticos.
3. En algunos pacientes, las tandas cortas de corticoesteroides pueden ayudar a aliviar el dolor asociado a polirradiculoneuropatía grave. Esto puede permitir a los pacientes realizar fisioterapia.
   a. Se recomienda iniciar el tratamiento con 50 mg/día de prednisona durante 1 semana y luego reducir progresivamente la dosis en 10 mg/semana.
   b. Esto debe realizarse conjuntamente con el médico de cabecera del paciente, ya que hay que vigilar estrechamente las necesidades de glucosa y ajustar la dosis de insulina/hipoglucemiantes orales durante esta tanda corta de prednisona.

POLINEUROPATÍA DEL ENFERMO CRÍTICO

Introducción

1. A diferencia de la PDIA y la miastenia grave, que son las causas neuromusculares más frecuentes de ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI), la debilidad que aparece en los enfermos críticos ingresados en la UCI se debe a la polineuropatía del enfermo crítico, la miopatía del enfermo crítico o, con mucha menor frecuencia, al bloqueo neuromuscular prolongado.
2. La miopatía del enfermo crítico es mucho más frecuente que la neuropatía del enfermo crítico.

Fisiopatología

La base patógena de la polineuropatía del enfermo crítico no está clara. Los episodios de septicemia predisponen a su aparición. Se ha implicado a las citocinas circulantes.

Pronóstico

En los pacientes que sobreviven a la septicemia subyacente y a la insuficiencia multiorgánica, la fuerza muscular se recupera lentamente en un período de varios meses.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. Con frecuencia, se piensa por primera vez en una presunta neuropatía periférica cuando no puede desconectarse al paciente del respirador.
2. A menudo resulta difícil verificar el grado de pérdida y las modalidades sensitivas si el estado mental del paciente está alterado. No obstante, puede percibirse una debilidad generalizada de los músculos de las extremidades.
3. Los reflejos tendinosos profundos están ausentes o reducidos.

Datos de laboratorio

1. Normalmente la concentración de proteínas en el LCR es normal o sólo está ligeramente elevada, a diferencia de lo que sucede en la PDIA y la PDIC, en que hay una elevación de la concentración de proteínas.
2. Las concentraciones séricas de CK son normales.

Características electrofisiológicas

1. Los ECN motora y sensitiva revelan reducción o ausencia de potenciales.
2. La EMG revela abundantes ondas agudas positivas y potenciales de fibrilación, además de una reducción del reclutamiento de PAUM. En los pacientes con debilidad grave, ocurre a veces que no se pueden reclutar PAUM.

Tratamiento

1. No existe ningún tratamiento específico para la neuropatía del enfermo crítico, aparte de las medidas complementarias y el tratamiento de la insuficiencia orgánica y la septicemia subyacente.
2. La fisioterapia y la ergoterapia son imprescindibles para evitar las contracturas y aumentar la fuerza y la resistencia a medida que el paciente se recupera.

NEUROPATÍA/GANGLIONOPATÍA SENSITIVA PARANEOPLÁSICA

Introducción

1. Es una neuropatía subaguda que aparece en el contexto de un cáncer sistémico. El cáncer asociado con mayor frecuencia es el carcinoma microcítico de pulmón, pero también se han descrito casos de carcinoma de esófago, mama, ovarios y riñón, y linfoma.
2. El trastorno es infrecuente y la mayoría de las veces afecta a las mujeres al final de la madurez, con una media de edad de aparición de 59 años.
3. Con frecuencia, la neuropatía coexiste con otros síndromes paraneoplásicos, entre ellos la degeneración cerebelosa y la encefalitis límbica (lóbulo temporal medial).

Fisiopatología

La similitud antigénica entre las proteínas presentes en las células tumorales y las neuronas puede llevar a una respuesta inmunitaria dirigida contra el tumor y las células neuronales, o las células pueden producir un anticuerpo antineuronal.

Pronóstico

Generalmente, la neuropatía no mejora con el tratamiento del tumor ni con tratamiento inmunodepresor e inmunomodulador.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. Los síntomas predominantes son adormecimiento, disestesia y parestesia de aparición subaguda, que empiezan distalmente y luego se propagan proximalmente.
2. Estos síntomas empiezan en los brazos en más del 60% de los casos y son asimétricos en el 40% de los casos.
3. La aparición puede ser más aguda o de evolución más lenta durante meses.
4. En aproximadamente dos terceras partes de los pacientes se producen alteraciones del estado mental, distonía neurovegetativa y alteraciones de los nervios craneales como consecuencia de una encefalomielitis paraneoplásica superpuesta.
5. Aunque la mayoría de los casos de neuronopatía sensitiva sólo presentan alteraciones sensitivas, a veces se observa debilidad leve.
6. Los síntomas de la neuropatía pueden preceder a los del cáncer en varios meses o

años. El descubrimiento de una neuronopatía sensitiva debe llevar a una evaluación agresiva en busca de un cáncer subyacente. Se recomienda llevar a cabo una TC de tórax, una mamografía, una TC o una ecografía pélvica, y una determinación de los anticuerpos nucleares antineuronales (anti-Hu).

Datos de laboratorio

1. El LCR puede ser normal o mostrar pleocitosis linfocítica leve y una concentración ligeramente elevada de proteínas.
2. En el suero y el LCR de los pacientes con carcinoma microcítico de pulmón complicado por polineuropatía sensitiva o sensitivomotora paraneoplásica, encefalitis y degeneración cerebelosa, pueden ponerse de manifiesto anticuerpos nucleares antineuronales de tipo 1 (ANNA-1), también conocidos como «anti-Hu».
3. Se aconseja realizar una radiografía de tórax cada 3 meses y una TC o RM de tórax cada 6 meses en los pacientes que inicialmente no tienen cáncer identificable, pero que padecen una neuronopatía secundaria con presencia de ANNA-1.

Hallazgos electrofisiológicos

1. Los ECN revelan unos PANS de baja amplitud o ausentes con PAMC normales.
2. Puede haber PANS alterados en las manos cuando son normales en las extremidades inferiores. Esta característica indica una ganglionopatía, en contraposición a las mucho más frecuentes axonopatías dependientes de la longitud, en que los PANS surales se ven afectados antes y de manera más grave que los PANS de la extremidad superior.

Tratamiento

1. El tratamiento del cáncer subyacente puede prolongar la supervivencia, pero generalmente no influye en la evolución de la neuronopatía subyacente. No obstante, existen casos excepcionales de remisión tras el tratamiento del tumor.
2. El tratamiento inmunodepresor e inmunomodulador con prednisona, plasmaféresis e IGIV no suele ser eficaz, pero ha habido excepciones infrecuentes en pacientes tratados precozmente.
3. Atención complementaria con tratamiento del dolor neuropático asociado (tabla 8-3).
4. La fisioterapia y la ergoterapia son útiles.

NEUROPATÍA ASOCIADA A SÍNDROME DE POEMS

Introducción

1. El síndrome de POEMS es una neuropatía paraproteinémica especial (P = polineuropatía, O = organomegalia, E = endocrinopatía, M = gammapatía *m*onoclonal y S = alteraciones cutáneas *[skin*]) que también se ha denominado síndrome de Crow-Fukase.
2. Los pacientes pueden presentar todos o ninguno de estos rasgos distintivos.
3. La mayoría de los pacientes tienen mieloma osteoesclerótico, pero el síndrome de POEMS también puede observarse con la enfermedad de Castleman, el plasmocitoma extramedular o un plasmocitoma lítico solitario.

Fisiopatología

La fisiopatología del síndrome de POEMS no está clara, pero es probable que tenga un origen autoinmunitario. Se observa una elevación de la concentración circulante de factor de crecimiento del endotelio vascular, que puede ser la causa, junto con distintas citocinas segregadas por el tumor, de la permeabilidad de los capilares y la organomegalia y las alteraciones cutáneas.

Pronóstico

1. La neuropatía mejora en casi el 50% de los casos tratados con radiación de la lesión o lesiones óseas, prednisona, con o sin otro tipo de quimioterapia.
2. No obstante, la neuropatía y el plasmocitoma normalmente recidivan, incluso en pacientes con una respuesta inicial positiva al tratamiento.
3. El autotrasplante de células madre de sangre periférica (ATCMSP) puede ser beneficioso.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. La neuropatía se manifiesta en forma de hormigueo, adormecimiento y debilidad de la porción distal de las extremidades inferiores, que avanza gradualmente en dirección proximal por éstas hasta las extremidades superiores de modo parecido a la PDIC.
2. Normalmente la neuropatía periférica está presente durante varios años antes de establecerse el diagnóstico correcto.

Datos de laboratorio

1. La mayoría de los pacientes tiene una gammapatía monoclonal de cadenas λ de tipo IgG o IgA.
2. En hasta el 20% de los pacientes, se detecta la presencia de proteína monoclonal en la orina, pero no en el suero.
3. Con frecuencia, las concentraciones de proteínas están elevadas de modo parecido a la PDIC.

Estudios radiológicos

1. El estudio óseo revela lesiones óseas escleróticas (dos terceras partes de los casos) o escleróticas y líticas mixtas (una tercera parte de los casos), normalmente en los cuerpos vertebrales, la pelvis o las costillas. La gammagrafía ósea no es adecuada para detectar estas lesiones.
2. En el 50% de los casos, las lesiones óseas que representan plasmocitomas focales son múltiples.

Hallazgos electrofisiológicos

1. Los ECN son indicativos de una neuropatía sensitivomotora periférica desmielinizante o axónica y desmielinizante mixta parecida a la PDIC.
2. La electromiografía de aguja puede mostrar potenciales de fibrilación y ondas agudas positivas con una reducción del reclutamiento de los PAUM de larga duración y amplitud aumentada.

Tratamiento

1. Con frecuencia, la neuropatía es resistente al tratamiento habitual que se administra a los pacientes con PDIC idiopática, que el síndrome de POEMS puede imitar.
2. La neuropatía puede responder a la radioterapia o la extirpación quirúrgica de un plasmocitoma aislado o a quimioterapia.
3. Un estudio reciente de ATCMSP realizado en nueve pacientes con síndrome de POEMS puso de manifiesto un efecto beneficioso.

NEUROPATÍA ASOCIADA A AMILOIDOSIS PRIMARIA

Introducción

1. La amiloidosis es un término relativamente inespecífico que se utiliza para designar los trastornos heterogéneos que comparten el rasgo unificado de depósito de amiloide en distintos tejidos.
2. La clasificación de la amiloidosis se basa en la naturaleza hereditaria o adquirida de la enfermedad y en la identificación del principal componente proteínico del amiloide acumulado.
3. La amiloidosis familiar (AF) está causada por mutaciones en los genes de la transtiretina, la apolipoproteína A-1 o la gelsolina. La AF se expone en los estudios que figuran en el apartado de «Neuropatías hereditarias» en la bibliografía.
4. La amiloidosis secundaria (AA) se observa en pacientes con artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias crónicas y está asociada a la acumulación de proteína A. La neuropatía periférica es infrecuente.
5. La amiloidosis primaria (AL) es el tipo que guarda mayor relación con la neurología y es la denominación que se da a la enfermedad cuando el amiloide está compuesto de cadenas ligeras procedentes de la circulación general. La amiloidosis primaria puede aparecer en el contexto del mieloma múltiple, la macroglobulinemia de Waldenstrom, el linfoma, otros plasmocitomas o trastornos linfoproliferativos, o sin ninguna otra enfermedad identificable.

Fisiopatología

El depósito de cadenas ligeras tiene un efecto tóxico o mecánico sobre las fibras nerviosas.

Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con amiloidosis primaria es malo, con una mediana de supervivencia de 2 años. Generalmente la muerte sobreviene a consecuencia de insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca congestiva progresiva.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. La AL es un trastorno sistèmico que suele afectar a los varones después de la sexta década de vida.

2. Hasta el 30% de los pacientes con amiloidosis AL presenta neuropatía periférica, que es la manifestación inicial en una sexta parte de los casos.
3. Inicialmente, se ven afectadas las fibras finas amielínicas, lo que se traduce en disestesias dolorosas junto con reducción de la sensibilidad dolorosa y térmica.
4. La neuropatía es de evolución lenta y al final aparece debilidad simétrica, empezando por la porción distal de las extremidades inferiores, junto con pérdida sensitiva discriminatoria de las fibras gruesas.
5. La mayoría de los pacientes presenta una afectación neurovegetativa con hipertensión arterial ortostática, síncope, impotencia, alteraciones digestivas, deterioro de la sudoración y pérdida del control vesical.
6. En el 25% de los pacientes aparece el síndrome del túnel del carpo (STC), que puede ser una de las manifestaciones iniciales.

Datos de laboratorio

1. Los depósitos de amiloide están formados por la porción completa o variable de la cadena ligera monoclonal.
2. Las cadenas ligeras λ son más comunes que las cadenas ligeras κ (relación 2:1) en la amiloidosis AL (a diferencia de la gammapatía monoclonal de significado incierto [GMSI] ordinaria que se expone a continuación).

Histopatología

1. Las biopsias de nervio pueden revelar depósitos de amiloide ya sea en patrón globular o difuso, con infiltración del tejido conjuntivo epineural y endoneural y en las paredes de los vasos sanguíneos.
2. La tinción con rojo Congo o metacromática confirma que los depósitos son de amiloide.
3. Se utiliza la inmunohistoquímica para demostrar que los depósitos de amiloide se deben a la acumulación de cadenas ligeras en contraposición a transtiretina (polineuropatía amiloidea familiar [PAF]).

Hallazgos electrofisiológicos

1. Al principio, el ECN puede ser normal debido a una predisposición inicial a la afectación de las fibras pequeñas.
2. La neuropatía del nervio mediano de la muñeca (STC) también es un hallazgo frecuente.
3. Con el tiempo, aparece un cuadro de neuropatía axónica o axónica y desmielinizante mixta más sensitiva que motora.

Tratamiento

1. La quimioterapia con melfalán, prednisona y colchicina, que reduce la concentración de proteínas monoclonales, ha sido generalmente satisfactoria.
2. El autotrasplante de células madre puede ser beneficioso en algunos pacientes con AL, pero está asociado a riesgos considerables.
3. Tratamiento complementario (p. ej., fisioterapia y ergoterapia).
4. Tratar la distonía neurovegetativa como se describe en el apartado sobre «Neuropatía autónoma idiopática».
5. El dolor neuropático puede tratarse con varios fármacos (tabla 8-3).
6. El trasplante hepático puede curar la AF (v. más adelante).

NEUROPATÍA ASOCIADA A GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO

Introducción

1. El término GMSI hace referencia a las gammapatías monoclonales que aparecen en ausencia de mieloma, plasmocitoma, linfoma, etc. La proteína sérica anómala se ha denominado paraproteína o «punta M».
2. Posteriormente, aparece una de las neoplasias hematopoyéticas mencionadas anteriormente en hasta una tercera parte de los pacientes a lo largo de muchos años.
3. La neuropatía asociada a GMSI es heterogénea en cuanto al cuadro clínico y las características analíticas y electrofisiológicas.
4. Las neuropatías pueden ser desmielinizantes o axónicas. Las neuropatías asociadas a una proteína monoclonal de tipo IgM suelen ser desmielinizantes, mientras que las gammapatías monoclonales de tipo IgG e IgA pueden ser de naturaleza axónica o desmielinizante.

Fisiopatología

1. Es probable que las neuropatías desmielinizantes sean de naturaleza inmunitaria.
2. La relación de la paraproteína con las neuropatías axónicas es menos clara. Las proteínas monoclonales en este tipo de casos no son necesariamente patógenas, lo que explica la ineficacia de los tratamientos destinados a disminuir la concentración de proteínas monoclonales.

Pronóstico

1. Normalmente, las neuropatías desmielinizantes asociadas a gammapatía monoclonal de tipo IgM (con frecuencia anticuerpos dirigidos contra la glucoproteína asociada a mielina [GAM, *myelin-associated glycoprotein*]) están asociadas a debilidad mínima y pérdida sensitiva distal. La denominada neuropatía desmielinizante adquirida distal en general es relativamente resistente al tratamiento inmunodepresor e inmunomodulador.
2. Las neuropatías desmielinizantes asociadas a gammapatías monoclonales de tipo IgG o IgA son indistinguibles de la PDIC y responden de modo parecido al tratamiento inmunodepresor e inmunomodulador.
3. Habitualmente, las neuropatías axónicas con gammapatías monoclonales de tipo IgM, IgG o IgA no responden a la inmunoterapia.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. Los síntomas iniciales del paciente pueden ser debilidad proximal y distal simétrica indicativa de PDIC idiopática. No está claro cómo deben clasificarse estos casos.
2. Los síntomas iniciales en los pacientes con neuropatía axónica son pérdida sensitiva distal dependiente de la longitud.

Datos de laboratorio

1. Como mínimo el 50% de los pacientes con neuropatía asociada a GMSI de tipo IgM tiene anticuerpos dirigidos contra la GAM.
2. Las concentraciones elevadas en el LCR son frecuentes en los pacientes que presentan la forma desmielinizante de la enfermedad.

Hallazgos electrofisiológicos

1. Las neuropatías asociadas a GMSI de tipo IgG e IgM pueden ser de naturaleza axónica o desmielinizante.

Tratamiento

1. Los pacientes con neuropatía asociada a GMSI que cumplen los criterios clínicos y electrofisiológicos de PDIC deben recibir inmunoterapia, tal como se recomienda en el apartado sobre la PDIC (tabla 8-1).
2. Los pacientes con neuropatía desmielinizante asociada a GMSI de tipo IgM y síntomas predominantemente sensitivos presentan una falta de respuesta relativa al tratamiento y generalmente no se tratan con inmunodepresores, IGIV, plasmaféresis o rituximab. Una serie de informes anecdóticos y estudios retrospectivos de tamaño limitado han sugerido un efecto beneficioso, pero los estudios controlados a doble ciego posteriores no han demostrado eficacia.

NEUROPATÍA POR INTOXICACIÓN POR PLOMO

Introducción

1. La neuropatía por intoxicación por plomo cada vez es más infrecuente.
2. Se observa en niños que ingieren pinturas que contienen plomo en edificios antiguos y en los trabajadores que manipulan metales, baterías o pinturas que contienen plomo.

Fisiopatología

No está claro si el objetivo principal de la agresión tóxica es la célula del asta anterior o el nervio periférico o motor situado más distalmente.

Pronóstico

Trastorno progresivo si no se trata.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. Los pacientes pueden notar la aparición lenta y progresiva de debilidad en las extremidades superiores. Habitualmente, hay una afectación motora evidente del nervio radial con debilidad de los extensores de la muñeca/dedos. Cuando están afectadas las extremidades inferiores, es frecuente la presencia de pie caído asimétrico.
2. Hay pocos o ningún signo o síntoma sensitivo, y por lo general en la exploración sensitiva se observa que todas las modalidades están bien conservadas.

Datos de laboratorio

1. Aumento de la concentración sérica de coproporfirina, eritrocitos con punteado basófilo y reducción del contenido de hemoglobina que sugieren anemia microcítica/hipocrómica.
2. La obtención de muestras de orina de 24 h revela un aumento de los niveles de excreción de plomo.

Hallazgos electrofisiológicos

Los ECN motora y sensitiva y la EMG son indicativos de una neuropatía axónica más motora que sensitiva.

Tratamiento

1. Las medidas más importantes son la eliminación de la fuente de la exposición y la administración de tratamiento quelante con calcioedetato disódico 25 (mg/kg)/día (hasta 1 g/día) i.v. durante 3 días.
2. El dimercaprol y la penicilamina también han demostrado una eficacia variable.

NEUROPATÍA POR INTOXICACIÓN POR TALIO

Introducción

El talio se vende como raticida, y en ocasiones puede detectarse en víctimas de intentos de homicidio por envenenamiento.

Fisiopatología

Se desconoce si la agresión principal tiene lugar en el soma o los axones de la neurona. Tampoco se conoce la base patógena de la toxicidad.

Pronóstico

La dosis letal de talio en el ser humano es bastante variable, pero como término medio oscila entre aproximadamente 1 g/kg y 8 mg/kg a 15 mg/kg, y la muerte puede sobrevenir en menos de 48 h tras una dosis especialmente elevada.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. Normalmente los síntomas iniciales del paciente son dolor urente y parestesias en ambos pies, dolor abdominal y vómitos.
2. Con la intoxicación grave puede aparecer debilidad proximal y afectación de los nervios craneales. Algunos pacientes necesitan ventilación mecánica debido a la afectación de los músculos respiratorios.
3. El signo distintivo de la intoxicación por talio es la alopecia; no obstante, puede no ser evidente hasta 3 o 4 semanas después de la exposición y ser leve en algunos pacientes.

Datos de laboratorio

1. Aumento de las concentraciones de talio en el suero y la orina.
2. Las pruebas analíticas habituales pueden revelar anemia, azoemia y alteración de la función hepática.
3. Aumento de las concentraciones de proteínas en el LCR.

Hallazgos electrofisiológicos

La EMG y los ECN son indicativos de polineuropatía axónica sensitivomotora grave.

Tratamiento

1. En la intoxicación aguda, el ferrocianuro II férrico de potasio puede ser eficaz para evitar la absorción de talio en el intestino. No obstante, no está claro si el fármaco es eficaz una vez que se ha absorbido el talio.
2. Por desgracia, los quelantes no han resultado especialmente útiles.
3. El mantenimiento de una diuresis adecuada ayudará a eliminar el talio del organismo sin aumentar la disponibilidad hística a partir del suero.

NEUROPATÍA POR INTOXICACIÓN POR ARSÉNICO

Introducción

El arsénico es otro metal pesado que puede provocar una polineuropatía sensitivomotora tóxica. La neuropatía aparece de 5 a 10 días después de la ingestión de arsénico y evoluciona durante varias semanas.

Fisiopatología

Se desconoce la base patógena de la toxicidad por arsénico.

Pronóstico

Si la dosis ingerida es suficientemente alta, puede producirse una rápida evolución a muerte debida a insuficiencia vascular aguda.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. Aparición súbita de molestias abdominales, náuseas, vómitos, dolor y diarrea seguidos al cabo de varios días de la aparición de ardor en los pies y las manos.
2. Poco después aparece distalmente una pérdida progresiva de la fuerza muscular.
3. En el caso de una intoxicación grave, la debilidad avanza hasta los músculos proximales y los nervios craneales. Algunos pacientes pueden necesitar ventilación mecánica.
4. Estos signos y síntomas pueden ser indicativos de SGB.
5. Puede que al cabo de 1 o 2 meses se observen líneas de Mees, estrías blancas transversales que aparecen en la base de las uñas de manos y pies de los pacientes afectados.

Datos de laboratorio

1. La eliminación del arsénico del organismo es rápida; por tanto, la concentración sérica de arsénico no es útil a efectos diagnósticos.
2. Las concentraciones de arsénico están elevadas en la orina, el cabello o las uñas de los dedos de las manos de las personas afectadas.
3. De modo parecido a la intoxicación por plomo, a veces pueden observarse eritrocitos

con punteado basófilo, además de anemia aplásica con pancitopenia. También puede observarse un aumento de las concentraciones de proteínas en el LCR sin pleocitosis, como se observa en la PDIA.

Hallazgos electrofisiológicos

La EMG y los ECN son indicativos de polineuropatía axónica sensitivomotora grave.

Tratamiento

1. El tratamiento quelante con dimercaprol ha dado unos resultados desiguales en estudios retrospectivos pequeños.
2. El efecto beneficioso del dimercaprol, si es que tiene alguno, es discreto. Por tanto, este fármaco no se recomienda.
3. El tratamiento es complementario.

NEUROPATÍA ASOCIADA A CARENCIA DE VITAMINA B_{12}

Introducción

1. Los estados carenciales de vitamina B_{12} pueden aparecer como consecuencia de la insuficiencia alimentaria (dieta vegetariana), la ausencia de factor intrínseco (anemia perniciosa con destrucción autoinmunitaria de células parietales, o gastrectomía), síndromes de hipoabsorción (celiaquía o resección de la porción inferior del íleon), alteraciones genéticas en la metionina sintetasa y bacterias (síndrome del asa ciega) o parásitos (tenia).
2. La cobalamina es necesaria para la desmetilación del metiltetrahidrofolato.
3. Por su parte, el tetrahidrofolato es importante en la producción de las coenzimas del ácido fólico, que son necesarias para la síntesis de ADN.

Fisiopatología

1. Se desconoce el mecanismo patógeno de la neuropatía asociada a la carencia de cobalamina.
2. La neuropatía puede ser el resultado del deterioro antes mencionado de la síntesis de ADN o deberse a algún otro defecto bioquímico.

Pronóstico

Aunque la neuropatía puede mejorar (o no), el tratamiento con vitamina B_{12} impide que se produzca un mayor deterioro.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. Los síntomas iniciales de los pacientes son adormecimiento en la porción distal de las extremidades inferiores.
2. El adormecimiento puede empezar en las manos e imitar el STC, pero se debe a la mielopatía asociada a la carencia de vitamina B_{12}, no a la neuropatía.
3. La asociación de hiporreflexia y respuestas plantares extensoras en un paciente con adormecimiento de las extremidades y marcha inestable debe hacer pensar en una posible carencia de vitamina B_{12}.

Datos de laboratorio

1. Las concentraciones séricas de vitamina B_{12} están reducidas o se encuentran en el límite bajo de la normalidad.
2. En los pacientes con concentraciones de vitamina B_{12} en el límite bajo de la normalidad, pero con signos y síntomas indicativos de carencia de cobalamina, es útil determinar las concentraciones de ácido metilmalónico y homocisteína en el suero y la orina. Estos metabolitos están elevados en los pacientes con carencia de cobalamina y pueden ser evidentes antes de la reducción de las concentraciones séricas de vitamina B_{12}.
3. Un hemograma completo y una extensión sanguínea pueden revelar el signo clásico de anemia megaloblástica; no obstante, las complicaciones neurológicas de la carencia de cobalamina pueden ser evidentes antes de las alteraciones hematológicas.
4. Los pacientes cuya carencia de vitamina B_{12} tiene una base autoinmunitaria (anemia perniciosa) pueden tener autoanticuerpos dirigidos contra las células parietales gástricas.

Hallazgos electrofisiológicos

1. La EMG y los ECN revelan signos de una polineuropatía axónica más sensitiva que motora.
2. Los potenciales evocados somatosensoriales y la estimulación magnética muestran un enlentecimiento de la conducción central.

Tratamiento

La carencia de cobalamina se trata con vitamina B_{12} intramuscular (i.m.) (1 g/día durante 5 días) y luego 1 g por vía i.m. cada mes. El tratamiento oral también es eficaz en ocasiones.

NEUROPATÍA ASOCIADA A CARENCIA DE COBRE

Introducción

La carencia de cobre puede provocar una mieloneuropatía que es indistinguible de la degeneración combinada subaguda por carencia de vitamina B_{12}.

Fisiopatología

1. El cobre se absorbe en el estómago y la porción proximal del yeyuno y, por tanto, la carencia de cobre puede aparecer como una complicación de la cirugía de estómago.
2. El consumo excesivo de cinc puede provocar una carencia de cobre, porque el cinc aumenta la producción de metalotioneína en los enterocitos, lo que se traduce en una disminución de la absorción de cobre.
   a. Los adhesivos para prótesis dentales son una de las principales fuente de cinc y probablemente sean la causa de la carencia de cobre. Otras fuentes son los medicamentos contra el resfriado y los complementos de cinc de venta sin receta.
   b. Otras posibles causas de carencia de cobre son la desnutrición, la prematuridad, la nutrición parenteral total y la ingestión de quelantes del cobre.

Pronóstico

1. Normalmente, los signos hematológicos se normalizan por completo con tratamiento restitutivo de cobre.
2. El grado de mejoría clínica de la mieloneuropatía es más variable y los déficits residuales son frecuentes.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. La carencia de cobre está asociada a mieloneuropatía atípica, neutrocitopenia y a veces a pancitopenia.
2. Los síntomas iniciales en la mayoría de los pacientes son adormecimiento y hormigueo en las piernas, debilidad, espasticidad y dificultades para caminar que simulan muy fielmente la degeneración combinada subaguda por carencia de vitamina B_{12}.

Datos de laboratorio

1. Además de la baja concentración sérica de cobre, la concentración de ceruloplasmina puede ser baja y la concentración de cinc puede estar elevada.
2. Los pacientes también pueden presentar pancitopenia.
3. La RM de la columna vertebral puede mostrar una señal anómala ponderada en T2 en las columnas dorsales.

Hallazgos electrofisiológicos

1. Los ECN revelan signos de polineuropatía axónica sensitivomotora.
2. Los potenciales evocados somatosensoriales muestran un deterioro de la conducción en las vías centrales.

Tratamiento

1. Tratamiento restitutivo con altas dosis orales de cobre elemental, en forma de gluconato de cobre o cloruro de cobre (p. ej., 6 mg/día durante 1 semana, seguido de 4 mg/día durante 1 semana), seguido de aporte complementario a largo plazo con 2 mg/día de cobre oral para mantener unas concentraciones séricas normales.
2. Es imprescindible cuantificar periódicamente las concentraciones séricas de cobre para determinar si el tratamiento restitutivo es suficiente.

NEUROPATÍA ASOCIADA A CARENCIA DE VITAMINA E

Introducción

Hay tres situaciones principales asociadas a la carencia de vitamina E:

1. Absorción deficiente de grasas (p. ej., fibrosis quística, colestasis crónica, síndrome del intestino corto y linfangiectasia intestinal).
2. Transporte deficiente de grasas (abetalipoproteinemia, hipobetalipoproteinemia, abetalipoproteinemia normotrigliceridémica y esteatorrea por retención de quilomicrones).
3. Alteración con base genética del metabolismo de la vitamina E.

Fisiopatología

1. Se desconoce la base patógena de la neuropatía.
2. La vitamina E posee propiedades antioxidantes y puede servir para modular la excitotoxicidad del glutamato.
3. Los ganglios de las raíces posteriores y los núcleos de las columnas posteriores tienen la concentración más baja de vitamina E en el sistema nervioso.
4. La baja concentración de vitamina E puede hacer que estas neuronas sean especialmente vulnerables a la carencia de vitamina y sus posibles efectos neuroprotectores.

Pronóstico

La detección precoz es imprescindible, ya que el tratamiento puede detener y a veces invertir los síntomas neurológicos.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. Los síntomas iniciales de los pacientes son adormecimiento, descoordinación y marcha inestable.
2. La exploración física revela pérdida de la percepción vibratoria, propiocepción, una prueba de Romberg positiva y ataxia. La exploración ocular revela oftalmoplejía y retinopatía en los pacientes con enfermedad importante. Hay una reducción de los reflejos miotáticos.

Datos de laboratorio

Reducción de la concentración sérica de vitamina E.

Hallazgos electrofisiológicos

1. Los ECN sensitiva revelan una reducción de las amplitudes o ausencia de potenciales.
2. Los potenciales evocados somatosensoriales muestran potenciales nerviosos periféricos normales con enlentecimiento y atenuación acentuados de las respuestas centrales, lo que demuestra un enlentecimiento de la conducción central con pérdida de fibras de las columnas posteriores.
3. Los estudios de conducción motora son normales.

Tratamiento

1. El tratamiento se inicia con vitamina E en una dosis de 400 mg, 2 veces/día, que se aumenta gradualmente a 100 (mg/kg)/día hasta que se normalizan las concentraciones de vitamina E.
2. Los pacientes con síndromes de hipoabsorción necesitan preparados de vitamina E miscible en agua o inyecciones i.m. de vitamina E en dosis de 100 mg/semana.

POLINEUROPATÍA SENSITIVA O SENSITIVOMOTORA IDIOPÁTICA CRÓNICA

Introducción

1. Las polineuropatías sensitivas o sensitivomotoras adquiridas crónicas aparecen en alrededor del 3% de las personas de mediana edad a ancianas.
2. Pese a una evaluación exhaustiva, hasta un 50% de las polineuropatías no pueden diagnosticarse y se clasifican como polineuropatía idiopática crónica.

Fisiopatología

La base patógena es, por definición, desconocida.

Pronóstico

1. Los síntomas sensitivos empiezan en los dedos de los pies, avanzan lentamente por las piernas y al final llegan a la porción distal de las extremidades superiores.
2. En un 50% de pacientes, los síntomas sensitivos se limitan a las extremidades inferiores.
3. La media de tiempo hasta la afectación de las extremidades superiores es de aproximadamente 5 años.
4. Con el tiempo pueden aparecer debilidad y atrofia distal leve que afectan a los músculos intrínsecos del pie.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. La mayoría de los pacientes acude con síntomas sensitivos entre los 45 y los 70 años.
2. Con frecuencia, los pacientes refieren adormecimiento, hormigueo o dolor (p. ej., parestesias punzantes agudas, ardor o sensación de dolor sordo profundo) en los pies.

Datos de laboratorio

1. El diagnóstico de polineuropatía idiopática crónica se realiza por exclusión.
2. Las pruebas analíticas de la diabetes, los anticuerpos antinucleares (ANA), la VSG, la electroforesis de proteínas en suero y orina, la concentración de vitamina B_{12}, y la función tiroidea, hepática y renal, tienen que ser normales.

Hallazgos electrofisiológicos

1. Los ECN sensitiva muestran reducción o ausencia de las amplitudes, especialmente de los PANS surales.
2. Las pruebas de conducción motora muestran una reducción de las amplitudes de los nervios peroneo y tibial posterior en alrededor del 60% de los casos.
3. La EMG revela ondas agudas positivas, potenciales de fibrilación y una reducción del reclutamiento en los músculos de la porción distal de las extremidades inferiores.
4. Dentro de la categoría de las polineuropatías sensitivas o sensitivomotoras idiopáticas se encuentran los pacientes que parecen padecer neuropatías sensitivas puras de fibras pequeñas.
   a. Por definición, estos pacientes tienen una conducción nerviosa normal.
   b. Pueden tomarse biopsias de piel para determinar la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas.

Tratamiento

1. No existe ningún tratamiento para enlentecer la evolución o invertir el «adormecimiento» o la ausencia de sensibilidad.
2. La estrategia para el tratamiento de las parestesias dolorosas y el ardor asociados a la neuropatía sensitiva idiopática crónica es parecida a la del tratamiento del dolor neuropático de cualquier etiología (p. ej., neuropatías sensitivas dolorosas relacionadas con la diabetes, la infección por VIH o la infección por zóster) (tabla 8-3).

NEUROPATÍAS POR PRESIÓN

Introducción

1. Las neuropatías por presión más frecuentes en los brazos comprenden la neuropatía del nervio mediano en la muñeca (STC) y la neuropatía cubital en el codo y en menor medida la muñeca.
2. En las piernas, la más frecuente es la neuropatía peronea a través de la cabeza del peroné.

Fisiopatología

Inicialmente, la compresión de estos nervios lleva a desmielinización focal y bloqueo de la conducción. Si la compresión es grave y prolongada, se produce una pérdida axónica secundaria.

Pronóstico

La mayoría de los pacientes mejoran con cirugía si el tratamiento conservador fracasa.

Diagnóstico

1. Los pacientes describen adormecimiento, parestesias y debilidad en la distribución de los nervios afectados.
2. Se realizan ECN para detectar el enlentecimiento focal a través de la zona de compresión.

Tratamiento

1. STC.
    - **a.** Tratamiento conservador con férulas de muñeca en ángulo neutro, en los pacientes con presunto STC se inicia tratamiento con un AINE (p. ej., 200-800 mg de ibuprofeno 3-4 veces/día).
    - **b.** Si el tratamiento conservador no proporciona alivio, los pacientes deben ser derivados a un cirujano de la mano.
2. Neuropatía cubital en el codo.
    - **a.** Dar instrucciones a los pacientes de que no se apoyen sobre el codo.
    - **b.** Ha de facilitarse una codera para proteger el nervio cubital contra la compresión.
    - **c.** Si no hay una mejoría con el tratamiento conservador, se deriva a los pacientes a

cirugía.

3. Neuropatía cubital en la muñeca.

- **a.** Es importante obtener imágenes de la mano mediante RM o buscar alteraciones estructurales (p. ej., quistes ganglionares) que podrían estar comprimiendo el nervio.
- **b.** Si se observa este tipo de alteraciones, se recomienda cirugía, de lo contrario se aplica tratamiento complementario con fisioterapia y ergoterapia.

4. Neuropatía peronea en la cabeza del peroné.

- **a.** La causa es una compresión externa (p. ej., cruzar las piernas), antes que interna.
- **b.** El tratamiento es conservador: evitar cruzar las piernas, fisioterapia, ortesis de tobillo-pie para el pie caído.

ENFERMEDAD DE CHARCOT-MARIE-TOOTH

Introducción

Las distintas categorías de la enfermedad de CMT se subclasifican según la naturaleza de la patología (p. ej., desmielinizante o axónica), el patrón de herencia (autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado al cromosoma X), la edad de aparición (p. ej., lactancia o infancia/edad adulta) y la mutación génica específica (tabla 8-4).

Fisiopatología

Se han identificado mutaciones en distintos genes en los diferentes tipos de la enfermedad de CMT. Se están descubriendo nuevas mutaciones responsables de diferentes tipos de la enfermedad a un ritmo rápido. Hay disponible información reciente en Internet: http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations/, y también pueden encontrarse los laboratorios clínicos que realizan pruebas genéticas en www.genetests.com.

Pronóstico

Hay un amplio espectro de gravedad, incluso dentro de los subtipos específicos de la enfermedad de CMT.

Diagnóstico

1. CMT1.

- **a.** Suele manifestarse entre la primera y la tercera décadas de la vida, con atrofia y debilidad de los grupos musculares peroneos, que se traducen en pie caído progresivo. A continuación aparecen atrofia y debilidad de los músculos intrínsecos de la mano.

TABLA 8-4 **Clasificación de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y las neuropatías relacionadas**

Nombre	Anatomía patológica	Herencia	Localización del gen	Producto génico
CMT1	Desmielinización y bulbos de cebolla			
CMT1A		AD	17p11.2	PMP-22
CMT1B		AD	1q21-23	P0
CMT1C		AD	?	?
CMT1D		AD	10q21.1-22.1	ERG2
CMT1E (con sordera)		AD	17p11.2	Mutaciones puntuales en PMP-22
CMT1F		AD	8p13-21	Cadena ligera de los neurofilamentos
CMT1X	Axónica y desmielinizante mixta (más grave en el varón que en la mujer)	Dominante ligada al cromosoma X		Conexina-32
CMT2	Atrofia y degeneración axónica			
CMT2A1		AD	1p36.3	KIF1B β
CMT2A2		AD	1p36.3	MFN2
CMT2B		AD	3q13-q22	RAB7
CMT2B1		AD	1q21.2	Lamina A/C
CMT2C con parálisis de cuerdas vocales y diafragma		AD	?	?
CMT2D (alélica para AME5)		AD	7p14	Sintetasa de glicina ARNt
CMT2E (alélica para CMT1F)		AD	8p21	Cadena ligera de los neurofilamentos
CMT2F		AD	7q11-q21	Proteína de shock térmico 1 de 27 kDa
CMT2G		AD	12q12	?
CMT2H		AD	8q21.3	
CMT2I (alélica para CMT1B)		AD	1q22	MPZ
CMT2J (alélica para CMT1B)		AD	1q22	MPZ
CMT2K (alélica para CMT4A)		AD	8q13	GPAP1
CMTL (alélica para NMH distal 2)		AD	12q24	Proteína de shock térmico 8
CMT2X (dominante intermedia) (DI-CMT)	Axónica y desmielinizante mixta	Ligada al cromosoma X	Xq24	?

DI-CMTA		AD	10q24.1-q25.1	?
DI-CMTB		AD	19p12-p13.2	Dinamina-2
DI-CMTC		AD	1p34-p35	Tirosil-ARNt sintetasa
CMT3 (enfermedad de Dejérine-Sottas, neuropatía hipomielinizante congénita)	Hipomielinización intensa, bulbos de cebolla clásicos o bulbos de cebolla en la lámina basal	AD AD AD Puede haber formas AR y esporádicas también	17p11.2 1q21-23 10q21.1-22.1	PMP-22 P_0 ERG2
CMT4	Todas las formas presentan hipomielinización			
CMT4A		AR	8q13-21.1	GDAP1
CMT4B		AR	11q23	MTMR2
CMT4C		AR	5q23-33	?
CMT4E (NHSM-Lom)		AR	8q24	NDRG1
CMT4F		AR	19q13.1-13.3	Periaxina
CMT4G		AR	10q23.2	?
CMT4H		AR	12q12	Frabina
CMT4J		AR	6q21	FIG4
NHPP	Desmielinización, atrofia axónica y engrosamiento focal de la vaina de mielina	AD	17p11.2 1q21-23	PMP-22 P_0
ANH	Degeneración axónica	AD	17q24	SEPT9
NHSM-P	Neuronopatía	AD	3q13-q14	?
Neuropatía axónica gigante	Tumefacciones axónicas gigantes	AR	16q24	Gigaxonina

AD, autosómica dominante; AME, atrofia muscular espinal; ANH, amiotrofia neurálgica hereditaria; AR, autosómica recesiva; CMT, Charcot-Marie-Tooth; EGR2, proteína 2 de la respuesta de crecimiento precoz; GDAP1, proteína 1 asociada a la diferenciación inducida por gangliósidos; KIF1B β, cinesina; MTMR2, proteína 2 relacionada con la miotubularina; NDRG1, gen N-myc regulado en dirección 3'; NHPP, neuropatía hereditaria con propensión a parálisis por presión; NHSM-P, neuropatía hereditaria sensitivomotora-proximal; NMH, neuropatía motora hereditaria; P_0, proteína cero de la mielina; PMP-22, proteína 22 de la mielina periférica; RAB7, proteína endosómica tardía de la GTPasa pequeña. Modificada de Amato AA, Russell J. *Neuromuscular Disease*. New York: McGraw-Hill; 2008, con autorización.

b. La mayoría de los pacientes tiene pie cavo o pie equinovaro y dedos en martillo.

c. Hallazgos electrofisiológicos.

1) Los ECN sensitiva tanto en las extremidades superiores como en las inferiores suelen ser muy anómalos en la mayoría de los pacientes con CMT1.

2) Los ECN motora revelan unas latencias distales muy prolongadas y unas velocidades de conducción lentas, que normalmente oscilan entre 20 m/s y 25 m/s. A diferencia de las neuropatías desmielinizantes adquiridas (PDIA/SGB y PDIC), no se observa bloqueo de la conducción ni dispersión temporal.

d. Hay pruebas genéticas disponibles para la mayoría de los subtipos frecuentes.

2. CMT2.

a. La máxima incidencia de aparición de los síntomas en la enfermedad de CMT2 suele tener lugar en la segunda década de la vida, y algunos pacientes no desarrollan síntomas hasta la séptima década.

b. El cuadro clínico es muy parecido al de la CMT1. La CMT2C está asociada a parálisis de las cuerdas vocales y debilidad diafragmática, y puede aparecer en la lactancia o al comienzo de la infancia.

c. Hallazgos electrofisiológicos.

1) Los hallazgos electrodiagnósticos en los distintos subtipos de CMT2 son bastante diferentes de los de la CMT1.

2) Los ECN sensitiva y motora revelan una reducción o ausencia de las amplitudes de los de PANS tanto en las extremidades superiores como inferiores.

3) Las latencias distales son normales o sólo están ligeramente prolongadas, y las velocidades de conducción también son normales o sólo algo lentas.

d. Hay pruebas genéticas disponibles sólo para algunos tipos de enfermedad de CMT.

3. CMT3 (enfermedad de Dejérine-Sottas, neuropatía hipomielinizante congénita).

a. Se manifiesta en forma de debilidad e hipotonía generalizada al nacer.

b. La disnea y la disfagia no son infrecuentes y, por desgracia, la evolución suele ser terminal, cuestión de días a meses.

c. En casos menos graves, los bebés parecen normales al nacer, pero los hitos motores están retrasados. Algunos niños logran caminar por sí mismos, aunque pueden tardar varios años.

d. Hallazgos electrofisiológicos.

1) Los hallazgos característicos de la conducción nerviosa en la CMT3 son los signos de desmielinización profunda.

2) Normalmente no pueden obtenerse PANS.

3) Las velocidades de conducción nerviosa motora son muy lentas (normalmente 5 m/s a 10 m/s o menos); las latencias distales están muy prolongadas, con unas amplitudes sólo moderadamente reducidas.

e. Hay pruebas genéticas disponibles para algunos subtipos. Como se evidencia a partir de las mutaciones génicas, la CMT3 simplemente es una forma más grave de CMT1.

4. CMT4.

a. Se parece a la CMT1/CMT3 desde el punto de vista clínico y electrofisiológico.

b. Puede aparecer en la lactancia o al comienzo de la edad adulta.

c. Las biopsias de nervio revelan hipomielinización intensa con bulbos de cebolla en la lámina basal en la CMT4A, vainas de mielina excesivamente dobladas en la CMT4B y bulbos de cebolla clásicos en la CMT4C.

d. Hallazgos electrofisiológicos.

1) Generalmente no pueden obtenerse PANS.

2) Generalmente los PAMC tienen una amplitud reducida.

3) Los ECN motora son lentos, con una velocidad que oscila entre menos de 10

m/s y 30 m/s.

e. Hay pruebas genéticas disponibles para algunos tipos de CMT4.

5. Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth ligada al cromosoma X (CMTX).

a. La CMTX es un trastorno dominante ligado al cromosoma X, que presenta un cuadro clínico parecido al de la CMT1, pero la neuropatía es mucho más grave en el varón que en la mujer.

b. La CMTX representan alrededor del 12% de todos los casos de enfermedad de CMT.

c. En el varón la enfermedad suele aparecer en las primeras dos décadas de vida. A diferencia de los varones, las mujeres portadoras estrictas son con frecuencia asintomáticas.

d. Hallazgos electrofisiológicos.

1) Las alteraciones de los ECN son indicativas de desmielinización y degeneración axónica y son mucho más importantes en el varón que en la mujer.

2) Los PANS tienen una amplitud reducida o están ausentes en la mayoría de los pacientes. En los casos en que pueden obtenerse, las latencias distales y las velocidades de conducción de los PANS son lentas.

3) Los estudios de conducción nerviosa motora revelan unas amplitudes normales o moderadamente reducidas.

4) Las latencias motoras distales están más prolongadas en el varón que en la mujer.

5) En el varón, las velocidades de conducción motora rondan los 30 m/s, mientras que en la mujer son ligeramente más rápidas y oscilan entre 35 m/s y 45 m/s.

e. Hay pruebas genéticas disponibles para detectar mutaciones en el gen de la conexina 32.

Tratamiento

1. No existe ningún tratamiento farmacológico específico para invertir o enlentecer la evolución de las distintas formas de CMT.

2. El tratamiento principal es complementario.

3. Cuando el dolor de tipo cólico es intenso, se administran 325 mg de sulfato de quinina a la hora de acostarse.

4. La fisioterapia y la ergoterapia son imprescindibles para prevenir las contracturas y optimizar las capacidades funcionales del paciente.

5. Algunos pacientes con pie caído obtienen beneficios de los dispositivos ortopédicos (p. ej., ortesis de tobillo-pie para el pie caído). Aunque son incómodos, los dispositivos ortopédicos en las manos y los dedos por la noche pueden ayudar a evitar las deformidades de los dedos en garra.

6. Otras ortesis pueden ser útiles para tratar la debilidad intrínseca de la porción distal de la mano.

7. El consejo genético es imprescindible para el paciente y también para otros miembros de la familia.

NEUROPATÍAS SENSITIVAS Y AUTÓNOMAS HEREDITARIAS

Introducción

Hay un grupo de trastornos infrecuentes que se describen como neuropatías sensitivas y autónomas hereditarias (NSAH), que tradicionalmente se han clasificado en cinco tipos distintos.

Fisiopatología

Se han identificado mutaciones en distintos genes para los diferentes subtipos de NSAH.

Pronóstico

Estos trastornos son progresivos, pero la morbimortalidad es variable en los diferentes subtipos.

Diagnóstico

Véase la tabla 8-5.

Tratamiento

1. No hay ningún tratamiento farmacológico específico disponible.
2. El tratamiento es fundamentalmente complementario.
3. Prevención de las lesiones cutáneas mutilantes con instrucciones a los pacientes y las familias respecto al riesgo de traumatismo debido a la insensibilidad al dolor.
4. Antibióticos apropiados para tratar las úlceras cutáneas y las lesiones osteomielíticas.
5. Fisioterapia y ergoterapia.

TABLA 8-5 Neuropatías sensitivas y autónomas hereditarias

Tipo	Herencia	Cromosoma	Gen	Aparición	Cuadro clínico	Neurofisiología	Anatomía patológica
NSAH1	AD; también se ha descrito casos excepcionales AR y ligados al cromosoma X	9q22	*SPTLC1*	Segunda a cuarta década	Pérdida de sensibilidad térmica y dolorosa; funciones neurovegetativas relativamente intactas (salvo por una reducción de la sudoración); las artropatías y las úlceras de pie son frecuentes; puede aparecer debilidad distal	Amplitud normal o sólo algo reducida de los PAMC y PANS; registros cerca del nervio; amplitud reducida de las fibras Aδ y C; PSC alteradas (especialmente la percepción térmica); RCS ausente	Pérdida distal mayor que proximal de fibras pequeñas mielinizadas y desmielinizadas más que fibras grandes mielinizadas
NSAH2	AR	?	¿?	Lactancia-comienzo de la infancia	Hipoestesia grave en todas las modalidades (especialmente tacto-presión/vibración); mutilación de manos y pies; deterioro de la sudoración, impotencia y deterioro de la función vesical	PANS ausentes; amplitud normal o sólo algo reducida de los PAMC; PSC alteradas (especialmente la percepción vibratoria)	Práctica ausencia de fibras grandes mielinizadas; pérdida leve de fibras pequeñas mielinizadas y desmielinizadas
NSAH3	AR	9q21	*IKAP*	Lactancia	Disautonomía neurovegetativa grave (TA, sudoración y temperatura inestables); reducción de la sensibilidad térmica y dolorosa más que del tacto/vibración; ausencia de papilas fungiformes y gusto; aumento de la mortalidad	Amplitud reducida de los PANS; leve enlentecimiento de las velocidades de los PAMC; PSC anómalas; RCS normal	Notable reducción de las fibras pequeñas mielinizadas y desmielinizadas y en menor medida de las fibras grandes mielinizadas; pérdida de neuronas en los ganglios simpáticos
NSAH4	AR	3q	Receptor *trkA/NGF*	Lactancia	Ausencia de sensibilidad térmica y dolorosa; fiebre episódica, hipotensión arterial ortostática; automutilación; retraso mental	Amplitud algo reducida y VC lenta de los PANS y en menor medida los PAMC; PSC alteradas (especialmente la percepción térmica); RCS intacta	Práctica ausencia de fibras pequeñas mielinizadas y desmielinizadas y pérdida moderada de fibras grandes mielinizadas
NSAH5	AD o AR	¿?	¿?	Lactancia	Indiferencia congénita a estímulos dolorosos pese a sensibilidad intacta en todas las modalidades y reflejos tendinosos profundos normales	PANS, PAMC, PSC y RCS normales	Biopsias de nervio normales o sólo pérdida leve de fibras pequeñas mielinizadas y desmielinizadas

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; IKAP, proteína asociada al complejo $I_\kappa B$ cinasa; NSAH, neuropatía sensitiva y autónoma hereditaria; PAMC, potencial de acción muscular compuesto; PANS, potencial de acción nerviosa sensitivo; PSC, pruebas sensitivas cuantitativas; RCS, respuesta cutánea simpática; SPTLC1, base de cadena larga de la serina-palmitoiltransferasa 1; TA, tensión arterial; TrkA/NGF, tirosincinasa A/factor de crecimiento nervioso.
Modificada de Amato AA, Russell J. *Neuromuscular Disease*. New York: McGraw-Hill; 2008, con autorización.

POLINEUROPATÍAS AMILOIDEAS FAMILIARES

Introducción

Existen varios tipos de PAF.

Fisiopatología

Las mutaciones en los genes de la transtiretina *(TTR)*, la apolipoproteína A1 o la gelsolina son la causa de los distintos tipos de PAF. Las mutaciones en *TTR* son la causa más frecuente.

Pronóstico

La mayoría de los pacientes muere antes de los 50 años por complicaciones sistémicas, aunque algunos pacientes no manifiestan síntomas hasta el final de la vida.

Diagnóstico

1. PAF asociada a TTR.
- **a.** Se caracteriza por la aparición de una polineuropatía sensitivomotora generalizada o multifocal.
- **b.** El STC superpuesto es frecuente y puede ser el síntoma inicial.
- **c.** Normalmente, los pacientes desarrollan adormecimiento en la porción distal de las extremidades inferiores en la tercera década de vida. La sensibilidad térmica y dolorosa son las modalidades afectadas con mayor frecuencia. A menudo, los pacientes describen dolor punzante y lancinante en los pies.
- **d.** La distonía neurovegetativa puede ser bastante grave y traducirse en impotencia, hipotensión arterial ortostática, estreñimiento o diarrea persistente.
- **e.** En etapas posteriores de la evolución de la enfermedad, pueden observarse atrofia y debilidad de la porción distal de las extremidades.
- **f.** En ocasiones aparecen neuropatías craneales.
- **g.** También pueden observarse opacidades vítreas.

2. PAF asociada a apolipoproteína A1.
- **a.** Los pacientes presentan adormecimiento y disestesias dolorosas en las extremidades inferiores en la cuarta década de vida. También se observan debilidad y atrofia muscular.
- **b.** Los síntomas avanzan hasta la porción distal de las extremidades superiores y en dirección más proximal.

c. La neuropatía autónoma no es grave, pero algunos pacientes presentan diarrea, estreñimiento y gastroparesia.

3. PAF asociada a gelsolina.

a. Se caracteriza por la asociación de distrofia corneal en empalizada y múltiples neuropatías craneales (p. ej., parálisis faciales y debilidad bulbar).

b. Normalmente, los síntomas aparecen en la tercera década de vida.

c. Con el tiempo, aparece una polineuropatía sensitivomotora generalizada leve.

4. Los estudios electrofisiológicos revelan alteraciones indicativas de una polineuropatía sensitivomotora axónica generalizada o multifocal.

5. El diagnóstico de la PAF puede realizarse mediante pruebas genéticas o por la detección de depósitos de amiloide en las biopsias del panículo adiposo abdominal, rectal o de nervio.

Tratamiento

1. Puesto que el hígado produce el 90% de la TTR del organismo, se ha utilizado el trasplante hepático para tratar la PAF relacionada con las mutaciones del gen *TTR*. Las concentraciones séricas de TTR disminuyen tras el trasplante y se ha descrito una mejoría del cuadro clínico y los signos neurofisiológicos. No obstante, puede seguir sintetizándose TTR anómala en el SNC (por el plexo coroideo) y los ojos, lo que podría traducirse en déficits progresivos a partir de la acumulación en estas zonas.

2. No existe ningún otro tratamiento farmacológico o quirúrgico específico para las diferentes PAF.

3. El tratamiento es, en buena parte, complementario.

4. El dolor neuropático puede tratarse con varios fármacos (tabla 8-3).

5. Los síntomas neurovegetativos también pueden responder parcialmente al tratamiento (v. el apartado sobre «Neuropatía autónoma idiopática»).

ENFERMEDAD DE FABRY

Introducción

La enfermedad de Fabry (angioqueratoma corporal difuso) es un trastorno ligado al cromosoma X que suele manifestarse en el varón en la infancia o la adolescencia. Estudios recientes han mostrado una alta prevalencia de síntomas clínicos discapacitantes en mujeres heterocigóticas.

Fisiopatología

El trastorno está causado por mutaciones en el gen de la α-galactosidasa situado en el cromosoma Xq21-22.

Pronóstico

La enfermedad es de evolución lenta. La principal manifestación del trastorno es la ateroesclerosis prematura que lleva a hipertensión arterial, insuficiencia renal, cardiopatía, accidente cerebrovascular y muerte antes de la quinta década de vida.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. Los síntomas iniciales son dolor urente o punzante en las manos y los pies.
2. Pueden observarse lesiones cutáneas características (angioqueratomas) con aspecto de exantema maculopapular de color rojo púrpura alrededor del ombligo, el escroto, la ingle y el periné. Además, hay angiectasias rojas puntiformes en los lechos ungueales, la mucosa oral y la conjuntiva.
3. A veces, las mujeres portadoras desarrollan una neuropatía sensitiva dolorosa leve.
4. Algunos varones y mujeres que presentan una variante cardíaca desarrollan miocardiopatía dilatada grave.

Datos de laboratorio

Puede observarse un descenso de la actividad de la α-galactosidasa en los leucocitos y en fibroblastos cultivados.

Hallazgos electrofisiológicos

Puesto que este trastorno afecta principalmente a las fibras nerviosas pequeñas mielinizadas y desmielinizadas, los ECN y la EMG de aguja suelen ser normales.

Tratamiento

1. Tratamiento de las manifestaciones sistémicas (p. ej., hipertensión arterial, cardiopatía, insuficiencia renal y accidente cerebrovascular).

2. Tratar el dolor neuropático (tabla 8-3).

Se ha demostrado que el tratamiento de restitución enzimático (TRE) con α-galactosidasa recombinante (1 mg/kg en infusión i.v. cada 2 semanas) tiene un efecto beneficioso sobre la nefropatía. El TRE se ha asociado a una reducción del dolor neuropático y una mejora de algunos datos neurofisiológicos, pero no normaliza completamente la función del SNP.

ENFERMEDAD DE REFSUM

Introducción

1. La enfermedad de Refsum es un trastorno peroxisómico del metabolismo de los lípidos en que el ácido titánico no experimenta α-oxidación.
2. La enfermedad puede manifestarse entre la lactancia y el comienzo de la edad adulta.
3. Una tétrada de síntomas forma el cuadro clínico fundamental del trastorno:
   a. Neuropatía periférica.
   b. Retinitis pigmentosa (a menudo el primer síntoma, que se manifiesta como ceguera nocturna).
   c. Indicios de disfunción cerebelosa.
   d. Elevación del contenido proteínico en el LCR (hiperproteinorraquia).

Fisiopatología

1. Esta enfermedad se hereda en un patrón autosómico recesivo y parece que es genéticamente heterogénea.
2. La enfermedad de Refsum de aparición en la infancia o al comienzo de la edad adulta se ha relacionado con mutaciones en el gen de la fitanoil-CoA α-hidroxilasa. El ácido fitánico se acumula en distintos órganos, entre ellos el SNC y el SNP, lo que lleva a degeneración neuronal.
3. Se supone que las mutaciones en distintos genes que codifican las peroxinas (proteínas implicadas en el transporte, la biogénesis y la proliferación de los peroxisomas) son otras causas de enfermedad de Refsum, especialmente en el tipo infantil.

Pronóstico

Es importante diagnosticar de forma precoz el síndrome de Refsum, ya que es potencialmente tratable.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. La enfermedad de Refsum infantil se sitúa dentro del espectro clínico del síndrome de Zellweger y la adrenoleucodistrofia (ALD), aunque es mucho menos grave.
2. La enfermedad de Refsum típica está asociada a hipoacusia neurosensitiva, alteraciones de la conducción cardíaca, neuropatía y alteraciones cutáneas (ictiosis)

que suelen manifestarse en la mayoría de los pacientes antes del final de la segunda década.

3. La debilidad y la atrofia progresiva musculares de la porción distal de las extremidades inferiores (p. ej., pie caído bilateral) son evidentes pronto. La naturaleza implacable de la enfermedad se traduce en una debilidad muscular que avanza en dirección proximal hasta afectar tanto a las extremidades inferiores como superiores.
4. Algunos pacientes pueden referir parestesias y sensación dolorosa espontánea en las extremidades.
5. La neuropatía puede tener una evolución fluctuante.

Datos de laboratorio

Las concentraciones séricas de ácido fitánico están elevadas.

Hallazgos electrofsiológicos

1. Los ECN motora y sensitiva pueden mostrar datos indicativos de polineuropatía sensitivomotora generalizada desmielinizante o axónica primaria.

Tratamiento

La eliminación de los precursores del ácido fitánico (fitoles: aceites de pescado, productos lácteos y grasas de rumiante) de la alimentación puede ayudar a los pacientes a reducir las complicaciones clínicas de la enfermedad.

NEUROPATÍAS PORFÍRICAS

Introducción

1. Las porfirias son un grupo de trastornos hereditarios causados por defectos en la biosíntesis de hemo. Existen tres tipos principales de porfiria asociados a neuropatía: porfiria aguda intermitente (PAI), coproporfiria hereditaria (CPH) y porfiria variegada (PV).
2. Sea cual sea el tipo de porfiria heredada, las manifestaciones neurológicas agudas son bastante parecidas y pueden afectar al SNC y el SNP.
3. Los pacientes con CPH y PV pueden presentar lesiones cutáneas fotosensibles que no se observan en la PAI.
4. Ciertos fármacos, las alteraciones hormonales (p. ej., embarazo, fase luteínica del ciclo menstrual) y las restricciones alimentarias pueden provocar crisis de porfiria.
5. Cualquier fármaco metabolizado por el sistema del citocromo P450 en el hígado puede provocar una crisis de porfiria.

Fisiopatología

Las porfirias tienen un patrón hereditario autosómico dominante, la PAI está asociada a la carencia de porfobilinógeno desaminasa; la CPH está causada por defectos en la coproporfirina oxidasa, y la PV está asociada a la carencia de protoporfirinógeno oxidasa.

Pronóstico

La neuropatía mejora con el tratamiento.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. Los pacientes que sufren un episodio de porfiria a menudo refieren dolor abdominal agudo que puede imitar un abdomen quirúrgico.
2. Poco después aparecen agitación e inquietud que pueden evolucionar a alucinaciones y crisis epilépticas manifiestas.
3. Al cabo de 48 h a 72 h aparece dolor en las extremidades inferiores y dolor de espalda, seguidos de debilidad motora parecida al SBG.
4. Los pacientes pueden referir adormecimiento y parestesias, aunque la pérdida sensitiva puede ser difícil de determinar dado el estado mental de los pacientes.

5. Se produce una disminución variable de los reflejos tendinosos profundos.
6. Es frecuente la distonía neurovegetativa manifestada por signos de hiperactividad simpática (p. ej., dilatación de las pupilas, taquicardia e hipertensión arterial).

Datos de laboratorio

1. La concentración de proteínas en el LCR puede ser normal o estar ligeramente elevada.
2. La orina puede adquirir un tono marrón debido a la alta concentración de metabolitos de porfirina.
3. El diagnóstico se realiza mediante el análisis de la orina o las heces para detectar la acumulación de precursores intermediarios de hemo (es decir, ácido δ-aminolevulínico, porfobilinógeno, uroporfobilinógeno, coproporfirinógeno y protoporfirinógeno). También es posible cuantificar la reducción de la actividad enzimática específica en los eritrocitos y leucocitos.
4. Se dispone de pruebas genéticas de uso habitual para la PAI.

Hallazgos electrofisiológicos

1. Los ECN motora revelan una reducción de las amplitudes con velocidades de conducción nerviosa normales o sólo ligeramente reducidas y latencias motoras distales normales o a veces algo prolongadas.
2. Los ECN sensitiva suelen mostrar una conservación de las velocidades de conducción de los PANS y las latencias sensitivas distales. En algunos pacientes, se observa una reducción de las amplitudes de los PANS, pero no es tan frecuente como la reducción de las amplitudes de los PAMC.
3. La EMG durante la fase aguda de debilidad muestra principalmente una reducción del reclutamiento. Durante las siguientes cuatro a seis semanas, en los pacientes con debilidad clínica importante pueden observarse potenciales de fibrilación y ondas agudas positivas en los músculos afectados.

Tratamiento

1. El tratamiento principal es la prevención mediante el conocimiento de los fármacos que pueden provocar la crisis de porfiria en los pacientes con porfiria confirmada.
2. En cuanto aparece un episodio, hay que administrar hematina y glucosa para evitar la acumulación de precursores de hemo.
3. Se administra glucosa i.v. a una velocidad de 10-20 g/h.
4. Si no hay mejoría a las 24 h, hay que administrar 1-5 (mg/kg)/día de hematina i.v. durante 3-14 días. Esta dosis puede durante un período de 30-60 min.

5. Los síntomas neurovegetativos se tratan tal como se ha expuesto en el apartado sobre «Neuropatía autónoma idiopática».

6. El tratamiento complementario se plantea como se ha expuesto en el apartado sobre «Síndrome de Guillain-Barré».

Bibliografía

Enfermedades de la motoneurona

Amato AA, Cornman EW, Kissel JT. Treatment of stiff-man syndrome with intravenous immunoglobulin. *Neurology*. 1994;44:1652–1654.

Amato AA, Russell J. *Neuromuscular Disease*. New York: McGraw-Hill; 2008.

Barker RA, Revesz T, Thom M, et al. Review of 23 patients affected by the stiff man syndrome: clinical subdivision into stiff trunk (man) syndrome, stiff limb syndrome, and progressive encephalomyelitis with rigidity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65:633–640.

Brooks BR. Natural history of ALS: symptoms, strength, pulmonary function, and disability. *Neurology*. 1996;47(Suppl 2):571–582.

Brown P, Marsden CD. The stiffman and stiffman-plus syndromes. *J Neurol*. 1999;246:648–652.

Caress JB, Abend WK, Preston DC, et al. A case of Hodgkin's lymphoma producing neuromyotonia. *Neurology*. 1997;49:258–259.

Dalakas M, Illa I. Post-polio syndrome: concepts in clinical diagnosis, pathogenesis, and etiology. *Adv Neurol*. 1991;56:495–511.

Dalakas MC, Fujii M, Li M, et al. The clinical spectrum of anti-GAD antibody positive patients with stiff-person syndrome. *Neurology*. 2000;55:1531–1535.

Dalakas MC, Fujii M, Li M, et al. High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. *N Engl J Med*. 2001;345:1870–1876.

Desport JC, Preux PM, Truong CT, et al. Nutritional assessment and survival in ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1:91–96.

Dumitru D, Amato AA. Disorders of motor neurons. In: Dumitru D, Amato AA, Swartz MJ, eds. *Electrodiagnostic Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus; 2002:581–651.

Harding AE, Thompson PD, Kocen RS, et al. Plasma exchange and immunosuppression in the stiff man syndrome. *Lancet*. 1989;1:915.

Iannaccone ST, Russman BS, Brown RH, et al. Prospective analysis of strength in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2000;15:97–101.

Isaacs H, Heffron JJA. The syndrome of continuous muscle fiber activity cured: further studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974;37:1231–1235.

Jackson CE, Gronseth G, Rosenfeld J, et al. Randomized double-blind study of botulinum toxin type B for sialorrhea in ALS patients. *Muscle Nerve*. 2009;39(2):137–143.

Lacomblez L, Bensimon G, Leigh P, et al. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 1996;347:1425–1431.
MacGowan DJL, Scelsa SN, Waldron M. An ALS-like syndrome with new HIV infection and complete response to antiretroviral therapy. *Neurology*. 2001;57:1094–1097.
Miller F, Korsvik H. Baclofen in the treatment of stiff-man syndrome. *Ann Neurol*. 1981;9: 511–512.
Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF, et al. Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review)—report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1999;52: 1311–1321.
Munsat TL, Andres PL, Finison L, et al. The natural history of motor neuron loss in ALS. *Neurology*. 1988;38:452–458.
Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*. 2001;344: 1688–1699.
Sharoqi IA. Improvement of stiff man syndrome with vigabatrin [letter]. *Neurology*. 1998;50: 833–834.
Silbert PL, Matsumoto JY, McManis PG, et al. Intrathecal baclofen therapy in stiff-man syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1995;45:1893–1897.
Souza-Lima CF, Ferraz HB, Braz CA, et al. Marked improvement in a stiff-limb patient treated with intravenous immunoglobulin. *Mov Disord*. 2000;15:358–359.
Spehlmann R, Norcross K, Rasmus SC, et al. Improvement of stiff-man syndrome with sodium valproate. *Neurology*. 1981;31:1162–1163.
Stayer C, Tronnier V, Dressnandt J, et al. Intrathecal baclofen therapy for stiff-man syndrome and progressive encephalomyelopathy with rigidity and myoclonus. *Neurology*. 1997;49: 1591–1597.
Tan E, Lynn J, Amato AA, et al. Immunosuppressive treatment of motor neuron syndromes. *Arch Neurol*. 1994;51:194–200.
Thorsteinsson G. Management of postpolio syndrome. Mayo *Clin Proc*. 1997;72:627–638.
World Federation of Neurology Research Group in Neuromuscular Disease. El Escorial Criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 1994; 124(suppl): 96–107.
Zerres K, Rudnik-Schoneborn S, Forrest E, et al. A collaborative study in the natural history of childhood and juvenile onset spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci*. 1997;146:67–72.
Zeres K, Wirth B, Rudnik-Schoneborn S. Spinal muscular atrophy: clinical and genetic correlations. *Neuromuscul Disord*. 1997;7(3):202–207.

Neuropatías adquiridas

Alshekhlee A, Hussain Z, Sultan B, et al. Guillain-Barré syndrome: incidence and mortality rates in US hospitals. *Neurology*. 2008;70(18):1608–1613.

Altman D, Amato AA. Lepromatous neuropathy. *J Clin Neuromusc Dis*. 1999;1:68–73.
Amato AA, Anderson MP. A 51-year-old woman with lung cancer and neuropsychiatric abnormalities. *N Engl J Med*. 2001;345:1758–1765.
Amato AA, Barohn RJ. Diabetic lumbosacral radiculoneuropathyies. *Curr Treat Op Neurol*. 2001;3:139–146.
Amato AA, Collins MP. Neuropathies associated with malignancy. *Semin Neurol*. 1998;18: 125–144.
Amato AA, Dumitru D. Acquired neuropathies. In: Dumitru D, Amato AA, Swartz MJ, eds. *Electrodiagnostic Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus; 2002:937–1041.
Amato AA, Russell J. *Neuromuscular Disease*. New York: McGraw-Hill; 2008.
Azulay JP, Rihet P, Pouget J, et al. Long term follow up of multifocal motor neuropathy with conduction block under treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62:391–394.
Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized control trial. *JAMA*. 1998;280:1831–1836.
Balart LA, Perillo R, Roddenberry J, et al. Hepatitis C RNA in liver of chronic hepatitis C patients before and after interferon alpha treatment. *Gastroenterology*. 1993;104:1472–1477.
Barohn RJ. Approach to peripheral neuropathy and neuronopathy. *Semin Neurol*. 1998;18:7–18.
Bolton CF, Young GG. Critical illness polyneuropathy. *Curr Treat Op Neurol*. 2000;2:489–498.
Bonomo L, Casato M, Afeltra A, et al. Treatment of idiopathic mixed cryoglobulinemia with alpha interferon. *Am J Med*. 1987;83:7266–7730.
Callabrese LH. Therapy of systemic vasculitis. *Neurol Clin*. 1997;15:973–991.
Dalakas MC, Quarles RH, Farrer RG, et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. *Ann Neurol*. 1996;40:792–795.
Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977–986.
Diabetes Control and Complications Trial. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Neurol*. 1995;38:869–880.
Díaz-Manera J, Rojas-García R, Gallardo E, et al. Response to methotrexate in a chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy patient. *Muscle Nerve*. 2009;39(3): 386–388.
Dutch Guillain-Barré Study Group. Treatment of Guillain-Barré syndrome with high-dose immune globulins combined with methylprednisolone: a pilot study. *Ann Neurol*. 1994;35: 749–752.

Dyck PJ, Benstead TJ, Conn DL, et al. Nonsystemic vasculitic neuropathy. *Brain*. 1987;110: 843–854.

Dyck PJ, Daube J, O'Brien PC, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med*. 1986;314:461–465.

Dyck PJ, Litchey WJ, Kratz KM, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol*. 1994;36:838–845.

Dyck PJ, Low PA, Windebank AJ, et al. Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 1991;325:1482–1486.

Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, et al. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol*. 1982;11:136–141.

Enevoldson TP, Wiles CM. Severe vasculitic neuropathy in systemic lupus erythematosis and response to cyclophosphamide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54:468–469.

Feldman EL, Bromberg MB, Albers JW, et al. Immunosuppressive treatment in multifocal motor neuropathy. *Ann Neurol*. 1991;30:397–401.

Frossard V, Ketterer N, Rosselet A, et al. Early intensification and autologous stem cell transplantation in patients with systemic AL amyloidosis: a single-centre experience. *Ann Hematol*. 2009;88:681–685.

Ghini M, Mascia MT, Gentilini M, et al. Treatment of cryoglobulinemic neuropathy with α-interferon [letter]. *Neurology*. 1996;46:588–589.

Graus F, Keimer-Guibert F, Rene R, et al. Anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain*. 2001;124:1138–1148.

Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain*. 1996; 119:1055–1066.

Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain*. 1996;119:1067–1077.

Halperin JJ, Little BW, Coyle PK, et al. Lyme disease: cause of a treatable peripheral neuropathy. *Neurology*. 1987;37:1700–1706.

Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology*. 1998;50:1842–1846.

Heafield MTE, Gammage MD, Nightingale S, et al. Idiopathic dysautonomia treated with intravenous immunoglobulin. *Lancet*. 1996;347:28–29.

Hodgkinson SJ, Pollard JD, McLeod JG. Cyclosporine A in the treatment of chronic demyelinating polyradiculopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53:327–330.

Hughes R, Bensa S, Willison H, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol*. 2001;50:195–201.

Hughes RA, Donofrio P, Bril V, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(2):136–144. [Erratum in: *Lancet Neurol*. 2008;7(9):771]

Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC, et al. Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med*. 1993;95:34–48.

Kieburtz K, Simpson D, Yiannoutsos C, et al. A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy in HIV infection. *Neurology*. 1998;51:1682–1688.

Kumar N. Copper deficiency myelopathy (human swayback). *Mayo Clin Proc*. 2006; 81(10): 1371–1384.

Kumar N, Gross JB, Ahlskog JE. Copper deficiency myelopathy produces a clinical picture like subacute combined degeneration. *Neurology*. 2004;63:33–39.

Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, et al. Neurologic improvement after peripheral blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Neurology*. 2008;71(21): 1691–169S.

Lacomis D, Petrella JT, Giuliani MJ. Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: a study of ninety-two patients. *Muscle Nerve*. 1998;21:610–617.

Léger J-M, Chassande B, Musset L, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain*. 2001;124:124–153.

Low PA, Gilden JL, Freeman R, et al. Efficacy of midodrine vs. placebo in neurogenic orthostatic hypotension: a randomized, double-blind multicenter study. *JAMA*. 1997;227:1046–1051.

Mahttanakul W, Crawford TO, Griffin JW, et al. Treatment of chronic demyelinating polyneuropathy with cyclosporine-A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60:185–187.

Max MB, Lynch SA, Muir J, et al. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 1992;326:1250–1256.

Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, et al. Randomized controlled trial of IVIG in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology*. 2001;56:445–449.

Nations SP, Boyer PJ, Love LA, et al. Denture cream: an unusual source of excess zinc, leading to hypocupremia and neurologic disease. *Neurology*. 2008;71(9):639–643.

Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomized trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 1997;349:225–230.

Prodan CI, Bottomley SS, Holland NR, et al. Relapsing hypocupraemic myelopathy requiring high-dose oral copper replacement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(9):1092–1093.

Quan D, Rich MM, Bird SJ. Acute idiopathic dysautonomia: electrophysiology and response to intravenous immunoglobulin. *Neurology*. 2000;54:770–771.

RMC Trial Group. Randomised controlled trial of methotrexate for chronic inflammatory de-myelinating polyradiculoneuropathy (RMC trial): a pilot, multicentre study. *Lancet*

Neu-rol. 2009;8(2):158–164.
Saperstein DS, Katz JS, Amato AA, et al. Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve*. 2001;24:311–324.
van der Meche FGA, Schmidtz PIM, and the Dutch Guillain-Barré Study Group. A randomized trial comparing intravenous immunoglobulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med*. 1992;326:1123–1129.
van Doorn PA, Brand A, Strengers PFW, et al. High dose intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind placebo controlled cross-over study. *Neurology*. 1990;40:209–212.
van Doorn PA, Vermeulen M, Brand A, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Arch Neurol*. 1991; 48:217–220.
Vermeulen M, van Doorn PA, Brand A, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56:36–39.
Wechalekar AD, Hawkins PN, Gillmore JD. Perspectives in treatment of AL amyloidosis. *Br J Haematol*. 2008;140(4):365–377.
Wolfe GI, Baker NS, Amato AA, et al. Chronic cryptogenic sensory polyneuropathy: clinical and laboratory characteristics. *Arch Neurol*. 1999;56:540–547.

Neuropatías hereditarias

Amato AA, Dumitru D. Hereditary neuropathies. In: Dumitru D, Amato AA, Swartz MJ, eds. *Electrodiagnostic Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus; 2002:889–936.
Amato AA, Russell J. *Neuromuscular Disease*. New York: McGraw-Hill; 2008.
Bergethon PR, Sabin TD, Lewis D, et al. Improvement in the polyneuropathy associated with familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Neurology*. 1996; 47: 944–951.
Bosch EP, Pierach CA, Bossenmaier I, et al. Effect of hematin in porphyric neuropathy. *Neurology*. 1977;27:1053–1056.
Coehlo T. Familial amyloid polyneuropathy: new developments in genetics and treatment. *Curr Opin Neurol*. 1996;9:355–359.
Mendell JR. Charcot-Marie-Tooth neuropathies and related disorders. *Semin Neurol*. 1998; 18:41–47.
Pareyson P. Axonal Charcot-Marie-Tooth disease: the fog is only slowly lifting. *Neurology*. 2007;68:1649–1650.
Steinberg D, MIze CE, Herndon JH, et al. Phytanic acid in patients with Refsum's syndrome and response to dietary treatment. *Arch Intern Med*. 1970;125:75–87.

9 TRASTORNOS DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR Y MIOPATÍAS

Anthony A. Amato

MIASTENIA GRAVE

Introducción

1. La miastenia grave es una enfermedad autoinmunitaria causada por un ataque inmunitario dirigido contra la unión neuromuscular (UNM) postsináptica.
2. La incidencia de la miastenia grave oscila entre 1 y 9 casos por millón, mientras que la prevalencia oscila entre 25 y 142 casos por millón. La incidencia de la miastenia grave es ligeramente mayor en la mujer que en el varón. La edad de aparición es bimodal tanto en el varón como en la mujer. Las mujeres presentan una incidencia máxima anual entre los 20 y los 24 años y entre los 70 y los 75 años, mientras que la incidencia máxima en los varones se da entre los 30 y los 34 años y entre los 70 y los 74 años.
3. Las personas con miastenia grave pueden clasificarse según los criterios de Osserman:
   a. Grupo 1: ocular, 15 % al 20 %.
   b. Grupo 2A: generalizada leve, 30 %.
   c. Grupo 2B: generalizada moderada, 20 %.
   d. Grupo 3: aguda fulminante, 11 %.
   e. Grupo 4: grave tardía, 9 %.
4. Hasta el 70 % de los pacientes con miastenia grave presenta hiperplasia tímica, y aproximadamente el 10 % tiene un timoma. Los timomas son mucho más frecuentes entre los 50 y los 70 años. Lo importante es que los timomas pueden ser malignos e invasores. El papel del timo en la miastenia grave no se ha determinado con precisión.

Fisiopatología

La miastenia grave es un trastorno autoinmunitario adquirido de la transmisión neuromuscular que aparece como consecuencia de los anticuerpos contra los receptores de acetilcolina (anti-AchR) o contra el receptor de tirosina cinasa muscular específica (MuSK) en la mayoría de los pacientes.

Pronóstico

1. Como mínimo el 50 % de los pacientes que inicialmente presentan síntomas puramente oculares al final padecen una forma más generalizada de la enfermedad.
2. La mayoría de los pacientes evoluciona al estado de mayor debilidad dentro de los 3 primeros años.
3. Los pacientes pueden presentar debilidad generalizada grave con insuficiencia

respiratoria o disfagia. En ocasiones, aparece debilidad respiratoria y bulbar grave en ausencia de debilidad ocular o de las extremidades.

4. Los pacientes que sólo tienen debilidad leve pueden responder a los fármacos anticolinesterásicos. No obstante, quienes presentan debilidad moderada o grave necesitan inmunodepresores o inmunomoduladores.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. La característica clínica distintiva de la miastenia grave es una debilidad fluctuante que se caracteriza por una fatigabilidad anómala que mejora con el reposo.
2. A menudo, los pacientes refieren caída de los párpados, visión borrosa o diplopía manifiesta, especialmente después de leer durante mucho rato o al final del día. La ptosis es el síntoma inicial en el 50 % al 90 % de los pacientes, mientras que el 15 % presenta visión borrosa o diplopía manifiesta. En algún momento, aproximadamente del 90 % al 95 % de los pacientes refiere diplopía.
3. Aparecen disfagia y disartria en hasta una tercera parte de los pacientes.
4. La debilidad cervical y de la porción proximal de las extremidades es el motivo principal de consulta en aproximadamente el 20 % al 30 % de las personas. Lo importante es que en cerca del 3 % de los pacientes la enfermedad se manifiesta con debilidad predominantemente distal. La caída de la cabeza como consecuencia de la debilidad de los músculos extensores del cuello no es infrecuente y puede ser el síntoma inicial. En ocasiones, también se observa cansancio de manera gradual pero evidente después de las actividades repetitivas.
5. En ocasiones, los pacientes presentan insuficiencia respiratoria debida a debilidad del diafragma y los músculos accesorios de la respiración.
6. Con frecuencia, el síntoma inicial en los pacientes con anticuerpos anti-MuSK es la debilidad bulbar o proximal sin afectación ocular.

Pruebas farmacológicas

1. La prueba del edrofonio puede resultar útil en el diagnóstico de la miastenia grave. El edrofonio es un anticolinesterásico y su ingestión se traduce en un aumento pasajero del número de AchR en la UNM. En ocasiones, el fármaco puede no estar disponible.
   - **a.** Los efectos secundarios anticolinérgicos del edrofonio comprenden fasciculaciones, bradicardia, náuseas, vómitos y aumento del lagrimeo.
   - **b.** Registrar el pulso y la tensión arterial de los pacientes y estar preparado para administrar atropina para contrarrestar los efectos anticolinérgicos del edrofonio.
   - **c.** Colocar una aguja con aletas en la vena antecubital y administrar una dosis de

prueba de 2 mg de edrofonio. Si no se obtiene respuesta después de 30 s, administrar otros 8 mg (en incrementos de 2 mg cada 15 s).

d. Es muy importante evaluar un signo objetivo de debilidad, en lugar de la respuesta subjetiva del paciente. En este sentido, resulta muy útil evaluar la mejora de la oftalmoparesia o la ptosis determinada.

e. Esta prueba no se considera positiva si el paciente únicamente dice sentirse más fuerte.

Datos de laboratorio

1. En aproximadamente el 80 % al 90 % de los pacientes con miastenia grave generalizada se detectan anticuerpos anti-AchR, con una incidencia ligeramente inferior (70 % de los pacientes) en el tipo ocular de la enfermedad.

2. Se observan anticuerpos dirigidos contra el receptor de MuSK en aproximadamente una tercera parte de los pacientes sin anticuerpos anti-AchR.

3. Se observan anticuerpos contra el músculo estriado (que también se conocen como anticuerpos frente a titina) en alrededor del 30 % de los adultos con miastenia grave y el 80 % de los pacientes que tienen timomas.

4. Los anticuerpos antinucleares y las hormonas tiroideas pueden ser anómalas en los pacientes que presentan otras afecciones autoinmunitarias asociadas.

Hallazgos electrofisiológicos

1. Habitualmente, primero suele aplicarse estimulación repetitiva en un músculo intrínseco de la mano, como por ejemplo el abductor del meñique; no obstante, en los pacientes que sólo presentan debilidad proximal, puede examinarse el trapecio. En los que sólo presentan debilidad ocular o bulbar, hay que estudiar un músculo facial (orbicular del ojo o nasal, u orbicular de la boca).

a. En primer lugar, aplicar estimulación repetitiva a una frecuencia de 2 Hz a 3 Hz con el paciente en reposo. Normalmente, debe producirse una reducción de la amplitud de los potenciales de acción muscular inferior al 10 %.

b. Si se obtiene una reducción anómala, se ordena al paciente ejercitar el músculo durante 10 s para valorar la facilitación posterior al ejercicio y la mejora resultante de la reducción con estimulación a una frecuencia de 2 Hz a 3 Hz inmediatamente después del ejercicio.

c. Si la reducción no mejora con el reposo, se ejercita el músculo durante un minuto para ver si el agotamiento después del ejercicio pone de manifiesto una reducción anómala. Se aplica estimulación repetitiva a una frecuencia de 2 Hz a 3 Hz inmediatamente después del ejercicio y una vez por minuto durante los siguientes 5 min a 6 min.

2. Si la estimulación nerviosa repetitiva es normal, puede llevarse a cabo una electromiografía (EMG) de fibra única. La EMG de fibra única demuestra un aumento del intervalo interpotencial *(jitter)* en el 77 % al 100 % de los pacientes según la gravedad de la enfermedad y el músculo estudiado.

Tratamiento

1. Existen distintas estrategias que se utilizan en el tratamiento de la miastenia grave.
   a. Inhibidores de la acetilcolinesterasa (anticolinesterásicos) (tabla 9-1).
   b. Inmunodepresores/inmunomoduladores (tabla 8-1).
   c. Plasmaféresis/inmunoglobinas.
   d. Timectomía.

2. La pauta utilizada en los pacientes con miastenia grave se individualiza y depende de la gravedad de la miastenia, la edad del paciente, la presencia o ausencia de hipertrofia del timo y los problemas médicos concurrentes.

3. Se puede intentar tratar a los pacientes con miastenia ocular sólo con bromuro de piridostigmina. Si los pacientes siguen sintomáticos con éste, iniciar tratamiento con prednisona de forma lenta creciente (v. a continuación «Estrategia de inicio con dosis bajas e incremento lento» para el tratamiento con prednisona).

4. Los pacientes con crisis miasténica (dificultad respiratoria grave o debilidad bulbar) se sitúan en el extremo opuesto del espectro.
   a. Hay que ingresar a estos pacientes en una unidad de cuidados intensivos (UCI) y someterlos a un control estrecho, especialmente de la función pulmonar.
   b. Cuando la capacidad vital forzada (CVF) se sitúa por debajo de 15 ml/kg o la presión inspiratoria negativa es inferior a 30 cm H_2O, considerar la intubación programada del paciente para proteger las vías respiratorias e iniciar ventilación mecánica. Otra posibilidad es administrar presión positiva bifásica en las vías respiratorias (BiPAP, *bilevel positive airway pressure*), que puede hacer innecesaria la intubación en los pacientes sin hipercapnia (es decir, una presión parcial de CO_2 [$PaCO_2$] superior a 50 mm Hg).
   c. Iniciar la plasmaféresis hasta que el paciente haya recuperado una fuerza considerable y pueda retirarse gradualmente el respirador. Otra opción de tratamiento pueden ser las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV).
   d. Además de empezar la plasmaféresis o el tratamiento con IGIV, el autor suele iniciar la administración de corticoesteroides en el mismo momento o aproximadamente a la vez.

TABLA 9-1 **Fármacos anticolinesterásicos utilizados comúnmente para la miastenia grave**

Fármaco	Vía de administración	Dosis en el adulto (mg)	Dosis pediátrica (mg)	Dosis en el lactante (mg)	Frecuencia
Bromuro de neostigmina	v.o.	15	10	1-2	Cada 2-3 h
Metilsulfato de neostigmina (inyectable)	i.m., i.v.	0,5	0,1	0,05	Cada 2-3 h
Bromuro de piridostigmina	v.o., i.m., i.v.	60	30	4-10	Cada 3-6 h
	i.v.	2			Cada 3-6 h
Piridostigmina (liberación prolongada)	v.o.	180	0,5-1,5 (por kg)	0,1-0,5	Al acostarse

i.m., intramuscular; i.v., intravenosa; v.o., vía oral.

5. Tratamientos específicos

a. Inhibidores de la acetilcolinesterasa

1) El inhibidor de la acetilcolinesterasa bromuro de piridostigmina suele mejorar la debilidad en los pacientes con miastenia grave.

2) Iniciar el tratamiento con piridostigmina en el adulto en una dosis de 30-60 mg cada 6 h. En el niño, iniciar el tratamiento en una dosis de 1 mg/kg. La dosis se ajusta gradualmente al alza según sea necesario para controlar los síntomas miasténicos y reducir los efectos secundarios. La mayoría de los adultos necesita 60-120 mg de piridostigmina cada 4-6 h.

3) En algunos países existe una formulación de liberación prolongada de piridostigmina (180 mg). Puede administrarse un comprimido de piridostigmina de liberación prolongada por la noche a los pacientes que padecen debilidad generalizada grave al despertarse. Si no, en los que sólo padecen debilidad leve o moderada, resulta igual de eficaz hacer que el paciente programe la alarma del despertador 30 min antes de la hora de levantarse y que tome una dosis normal de piridostigmina en ese momento.

4) Los pacientes pueden padecer efectos secundarios colinérgicos a consecuencia de la acumulación de acetilcolina en los receptores muscarínicos y nicotínicos. Los efectos secundarios muscarínicos comprenden náuseas, vómitos, cólicos intestinales, diarrea, aumento de las secreciones orales y bronquiales, bradicardia y, excepcionalmente, confusión o psicosis. En los pacientes con efectos secundarios importantes, se recomienda administrar un anticolinérgico (p. ej., un comprimido de sulfato de hiosciamina 4 veces/día) 30 min antes de la dosis de piridostigmina.

b. Corticoesteroides.

1) La mayoría de los pacientes con miastenia generalizada de moderada a grave recibe prednisona. Suelen emplearse dos estrategias de tratamiento cuando se utiliza la prednisona en los pacientes con miastenia grave:

a) Una pauta diaria intensa de corticoesteroides en altas dosis al inicio.

b) «Una estrategia de inicio con dosis bajas e incremento lento».

c) La pauta diaria en dosis elevadas lleva a una mejora mucho más rápida de la fuerza, pero hay una probabilidad de un 10-15 % de empeoramiento temprano. Éste no suele observarse con la estrategia de «inicio con dosis bajas e incremento lento», pero en general en este caso los pacientes tardan más en notar una mejoría.

2) En los pacientes con miastenia generalizada de moderada a grave, el tratamiento se inicia con 1-1,5 (mg/kg)/día de prednisona (hasta 100 mg) durante 2 semanas y luego se cambia a prednisona a días alternos (p. ej., 100 mg cada 2 días). Si los pacientes no toleran la prednisona a días alternos, se administra una dosis equivalente de prednisona diaria (p. ej., 50 mg/día). Debe mantenerse esta dosis elevada de prednisona hasta que la fuerza de los pacientes se ha normalizado o hasta que se produce una estabilización clara en la mejoría. Posteriormente, la dosis de prednisona se disminuye lentamente a 5 mg cada 2-3 semanas, hasta una dosis de 30 mg a días alternos. A partir de entonces, se disminuye la dosis todavía más lentamente, en 2 mg cada 4 semanas. Por lo general, con estas dosis bajas los pacientes pueden sufrir una recaída.

3) La mayoría de los pacientes necesitará inmunodepresores en mayor o menor medida, pero se debe tratar de administrar las dosis más bajas necesarias para mantener la fuerza.

4) La adición de otros inmunodepresores (p. ej., azatioprina) puede tener un efecto ahorrador de prednisona. Muchos autores inician el tratamiento con uno de estos fármacos al mismo tiempo que el tratamiento con prednisona con la esperanza de poder reducir progresivamente la prednisona de manera rápida y hasta una dosis más baja de la que podría conseguirse mediante el tratamiento único con prednisona. Una buena opción es iniciar el tratamiento con un fármaco de segunda línea junto con el tratamiento con prednisona en las mujeres posmenopáusicas, los pacientes con osteoporosis confirmada o los que presentan un mayor riesgo de padecer reacciones adversas a los corticoesteroides (p. ej., los diabéticos).

5) Entre el 5-15 % de los pacientes sufre un empeoramiento inicial en grado variable tras el inicio del tratamiento con corticoesteroides en dosis elevadas. Si los pacientes tienen debilidad moderada, es razonable ingresarlos durante la primera semana de tratamiento con corticoesteroides en altas dosis.

6) Debido al riesgo de reagudización con los corticoesteroides en dosis elevadas, algunos autores han recomendado la estrategia de inicio con dosis bajas e incremento lento. Se inicia el tratamiento con una dosis de 15-20 mg/día, que se aumenta lentamente en 5 mg cada 2-4 días más o menos hasta que se observa una mejoría clara. Por desgracia, con esta estrategia se tarda mucho más en conseguir una mejoría y, por tanto, no es muy útil en los pacientes con debilidad

grave. Por tanto, esta estrategia es recomendable para los pacientes con enfermedad generalizada leve que no está controlada con el bromuro de piridostigmina o los pacientes con miastenia ocular. No obstante, los estudios recientes de micofenolato de mofetilo sugieren que, en muchos pacientes, la miastenia leve o moderada puede controlarse con 20 mg/día de prednisona (Muscle Study Group, 2008). Así, se ha cambiado gradualmente a esta estrategia de inicio con dosis bajas e incremento lento en muchos pacientes miasténicos, excepto en los que padecen una enfermedad más grave y necesitan una respuesta más rápida.

7) Existe una multitud de posibles efectos secundarios graves con la administración crónica de corticoesteroides (p. ej., riesgo de infección, diabetes, hipertensión arterial, glaucoma, osteoporosis y necrosis aséptica de las articulaciones).

8) Deben realizarse una radiografía de tórax y una prueba de la tuberculina con derivado proteico purificado (PPD, *purified protein derivative)* en las poblaciones de riesgo antes de iniciar el tratamiento inmunodepresor. Los pacientes con antecedentes de tuberculosis o los que dan positivo en la prueba del PPD pueden necesitar tratamiento profiláctico con isoniacida.

9) Determinar la densidad ósea con absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) en la situación inicial y cada 12 meses mientras dura el tratamiento con corticoesteroides.

10) Se administra aporte complementario de calcio (1 g/día) y de vitamina D (400-800 Ul/día) para la profilaxis contra la osteoporosis provocada por corticoesteroides. Se suele recomendar carbonato cálcico para el aporte complementario de calcio, ya que también puede ser útil para la dispepsia asociada al uso de corticoesteroides.

11) Los bisfosfonatos son eficaces para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Si la DEXA muestra osteoporosis en la situación inicial o durante los estudios posteriores, el tratamiento se inicia con 70 mg/semana de alendronato. En las mujeres posmenopáusicas, se inicia tratamiento profiláctico con 35 mg de alendronato por vía oral (v.o.) 1 vez/semana si la DEXA pone de manifiesto pérdida ósea en la situación inicial (insuficiente para diagnosticar osteoporosis en ese momento) o si se observa una pérdida ósea significativa en las imágenes de densidad ósea posteriores. El alendronato puede provocar esofagitis grave, y la absorción se ve afectada si el fármaco se toma con las comidas. Por tanto, hay que dar instrucciones a los pacientes de que permanezcan erguidos y no coman durante como mínimo 30 min después de tomar una dosis de alendronato.

12) No es recomendable administrar tratamiento profiláctico con inhibidores de la bomba de protones (omeprazol o derivados) a menos que el paciente presente malestar gastrointestinal o antecedentes de úlcera gastroduodenal. El carbonato cálcico puede ayudar a evitar cualquier molestia y también sirve como fuente de

calcio.

13) Dar instrucciones a los pacientes de que inicien una dieta hiposódica, baja en hidratos de carbono e hiperproteica para evitar un aumento excesivo de peso.

14) Planificar fisioterapia y animarlos a empezar lentamente un programa de ejercicio aeróbico.

15) Tomar la tensión arterial en cada consulta y realizar exploraciones oculares periódicas para detectar cataratas y glaucoma. Comprobar periódicamente la glucemia y las concentraciones sanguíneas de potasio. Puede ser necesario el aporte complementario de potasio si el paciente presenta hipopotasemia.

16) Miopatía por corticoesteroides frente a recaída de la miastenia grave: los corticoesteroides en dosis elevadas a largo plazo y la falta de actividad física pueden provocar atrofia de las fibras musculares de tipo 2 con debilidad muscular proximal. Hay que distinguir esta afección de la debilidad debida a la recaída de la miastenia. Los pacientes cuya debilidad aumenta durante la disminución progresiva de la dosis de prednisona y que sufren un empeoramiento de la reducción de la amplitud con la estimulación repetitiva o un aumento del intervalo interpotencial y un bloqueo con la EMG de fibra única, es más probable que estén sufriendo una reagudización de la miastenia. En cambio, los que toman dosis constantes de corticoesteroides tienen unos resultados normales con la estimulación repetitiva y la EMG de fibra única, y presentan otros indicios de toxicidad a los corticoesteroides (es decir, aspecto cushingoide), pueden tener atrofia de las fibras musculares de tipo 2 y podrían beneficiarse de la fisioterapia y la reducción de la dosis de corticoesteroides.

c. Azatioprina.

1) Se recomienda azatioprina a los pacientes con miastenia generalizada de moderada a grave cuya enfermedad no está bien controlada con la prednisona y el bromuro de piridostigmina. Como se ha señalado antes, debe iniciarse tratamiento con azatioprina, junto con prednisona, en los pacientes con mayor riesgo de padecer complicaciones provocadas por los corticoesteroides al inicio del tratamiento.

2) Antes de iniciar el tratamiento con azatioprina, puede realizarse la detección de los pacientes para detectar una posible insuficiencia de tiopurina metiltransferasa (TPMT). Los pacientes heterocigóticos para una mutación de la TPMT puede que toleren la azatioprina en dosis bajas, pero los homocigóticos no deben recibir el fármaco, ya que no son capaces de metabolizarlo y pueden presentar mielotoxicidad grave.

3) Iniciar el tratamiento con azatioprina en una dosis de 50 mg/día en el adulto y aumentarla gradualmente en 50 mg/semana hasta una dosis total de 2-3 (mg/kg)/día.

4) En el 12 % de los pacientes se produce una reacción sistémica caracterizada por fiebre, dolor abdominal, náuseas, vómitos y anorexia que exige la retirada del

fármaco. Generalmente, esta reacción aparece durante las primeras semanas de tratamiento y se resuelve a los pocos días de la retirada de la azatioprina.

5) Uno de los principales inconvenientes de la azatioprina es que se tarda mucho tiempo en percibir su efecto. Un ensayo clínico controlado con placebo y doble ciego de azatioprina no puso de manifiesto un efecto beneficioso estadísticamente significativo de la reducción de la dosis acumulada de corticoesteroides hasta los 18 meses de tratamiento.

6) Realizar un hemograma completo y pruebas de la función hepática (PFH) (aspartato aminotransferasa [GOT], alanina aminotransferasa [GPT], bilirrubina y γ-glutamiltransferasa [γ-GT]) cada semana hasta que el paciente alcance una dosis estable de azatioprina y luego cada 3 meses. Si la cifra de leucocitos se sitúa por debajo de 4 000/mm^3, reducir la dosis.

7) La administración de azatioprina se detiene si la cifra de leucocitos se sitúa por debajo de 2 500/mm^3 o la cifra absoluta de neutrófilos disminuye a 1 000/mm^3. Puede aparecer leucocitopenia sólo 1 semana después o incluso 2 años después del inicio del tratamiento con azatioprina. Normalmente la leucocitopenia se invierte en 1 mes y entonces es posible volver a exponer al paciente a la azatioprina sin una recidiva grave de la leucocitopenia.

8) Retirar la azatioprina si las PFH aumentan a más del doble de las cifras iniciales. Generalmente, aparece hepatotoxicidad en los primeros meses de tratamiento y puede tardar varios meses en resolverse. A veces, los pacientes pueden volver a exponerse satisfactoriamente a la azatioprina después de que las PFH hayan vuelto a las cifras iniciales sin que se produzca una recidiva de la disfunción hepática.

9) Hay que evitar el alopurinol porque su asociación con la azatioprina aumenta el riesgo de mielotoxicidad y hepatotoxicidad.

d. Ciclosporina.

1) La ciclosporina inhibe fundamentalmente las respuestas inmunitarias dependientes de los linfocitos T. El autor suele utilizar la ciclosporina principalmente en los pacientes que no responden al tratamiento con prednisona y azatioprina.

2) La mayoría de los pacientes notan una mejora al cabo de 2-3 meses del inicio del tratamiento; por tanto, actúa mucho más deprisa que la azatioprina.

3) Iniciar el tratamiento con ciclosporina en una dosis de 3-4 (mg/kg)/día fraccionada en 2 tomas y aumentarla gradualmente a 6 (mg/kg)/día según sea necesario.

4) La dosis de ciclosporina debe ajustarse inicialmente para mantener unas concentraciones séricas mínimas de ciclosporina de 50-150 ng/ml. Ajustar la dosis para mantener una concentración mínima inferior a 150 ng/ml y una concentración de creatinina inferior al 150 % de la cifra inicial.

5) Hay que comprobar la tensión arterial, los electrólitos, la función renal y las concentraciones mínimas de ciclosporina.

e. Tacrolimús.

1) El tacrolimús se parece a la ciclosporina, pero puede estar asociado a un menor número de efectos secundarios. Por tanto, muchos autores prefieren el tacrolimús a la ciclosporina.

2) La dosis inicial es de 0,1 mg/kg y puede aumentarse gradualmente hasta 0,2 mg/kg (fraccionada en 2 tomas) según sea necesario.

3) La dosis se ajusta para mantener una concentración mínima de 5-15 mg/ml.

4) Al igual que con la ciclosporina, es importante comprobar la tensión arterial, los electrólitos y la función renal.

f. Micofenolato de mofetilo.

1) El micofenolato de mofetilo inhibe la proliferación de linfocitos T y B mediante el bloqueo de la síntesis de purinas sólo en los linfocitos.

2) La dosis inicial es de 1 g 2 veces/día y puede aumentarse en 500 mg/mes hasta 1,5 g 2 veces/día.

3) El micofenolato se excreta por vía renal; por tanto, la dosis no debe superar 1 g/día (500 mg 2 veces/día) en los pacientes con insuficiencia renal.

4) Una ventaja del micofenolato en comparación con otros fármacos inmunodepresores es que no produce nefrotoxicidad ni hepatotoxicidad.

5) El principal efecto secundario es la diarrea. Otros efectos secundarios menos frecuentes son molestias abdominales, náuseas, edema periférico, fiebre y leucocitopenia.

6) El uso del micofenolato ha disminuido debido a los resultados de dos polémicos ensayos clínicos controlados con placebo y doble ciego que no demostraron ningún efecto beneficioso (Muscle Study Group, 2008; Sanders y cols., 2008). No obstante, algunos autores todavía lo recomiendan firmemente y creen que es beneficioso en algunos pacientes. Teniendo en cuenta su elevado coste y la ausencia de eficacia probada en dos ensayos clínicos amplios, no debería prescribirse de manera sistemática. No obstante, puede mantenerse el micofenolato en los pacientes que actualmente evolucionan bien con el fármaco.

g. Inmunoglobulinas intravenosas.

1) Algunos estudios han observado que las IGIV son equivalentes a la plasmaféresis en el tratamiento de las crisis miasténicas, mientras que otros estudios sugieren que la plasmaféresis es más eficaz. En la práctica, la respuesta a las IGIV en pacientes con crisis miasténicas es satisfactoria y son una alternativa equivalente a la plasmaféresis hasta que se demuestre lo contrario.

2) Las IGIV no se han comparado con los inmunodepresores mencionados anteriormente.

3) Por lo general, las IGIV se recomiendan en los pacientes con miastenia

generalizada de moderada a grave para aumentar su fuerza antes de una timectomía. También se utilizan IGIV en los que no responden a otros tipos de inmunoterapia o en asociación con la prednisona para obtener un efecto ahorrador de corticoesteroides.

4) Iniciar el tratamiento con IGIV (2 g/kg) lentamente durante 2-5 días y repetir las infusiones a intervalos mensuales durante como mínimo 3 meses. A partir de entonces, individualizar el tratamiento. Algún paciente puede necesitar tratamiento (0,4-2 g/kg) cada semana, mientras que en otros pueden transcurrir varios meses entre los ciclos de IGIV.

5) Hay que comprobar la función renal de los pacientes, especialmente en los diabéticos, debido al riesgo de insuficiencia renal provocada por las IGIV. Antes del tratamiento puede comprobarse la concentración sérica de inmunoglobulina A (IgA) porque las personas con bajas concentraciones de IgA pueden tener riesgo de padecer anafilaxia.

6) Los síntomas seudogripales (cefaleas, mialgias, fiebre, escalofríos, náuseas y vómitos) son frecuentes y aparecen en hasta la mitad de los pacientes que reciben IGIV. Estos síntomas pueden reducirse mediante tratamiento previo con un corticoesteroide y reduciendo la velocidad de infusión.

7) El exantema, la meningitis aséptica, el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular también pueden complicar las infusiones de IGIV. Hay que evitar las IGIV en los pacientes con estados de hipercoagulación y enfermedad cardiovascular aterosclerótica importante.

h. Plasmaféresis.

1) La plasmaféresis se utiliza en los pacientes con crisis miasténicas o en los que presentan debilidad moderada antes de la timectomía, con el fin de aumentar al máximo su fuerza antes de la operación.

2) El tratamiento habitual comporta el recambio de 2-3 l de plasma 3 veces/semana hasta que la fuerza haya mejorado considerablemente (por lo general 5-6 sesiones en total). Se observa una mejoría después de 2-4 sesiones.

3) La plasmaféresis disminuye la concentración sérica de anticuerpos anti-AchR, pero debe repetirse a unos intervalos relativamente constantes debido a la duración limitada de su efecto.

4) Al cabo de 1 semana de la plasmaféresis, la concentración de autoanticuerpos empieza a repuntar. Por tanto, los pacientes también tendrán que recibir un fármaco inmunodepresor.

i. Timectomía.

1) La timectomía está claramente indicada en los pacientes que tienen un timoma.

2) El papel de la timectomía en los pacientes con miastenia grave sin timoma no está claro y fue objeto de una *Directriz de práctica clínica* de la American Academy of Neurology en el 2000. La recomendación del grupo de expertos fue

que la timectomía es una opción para aumentar la probabilidad de mejoría o remisión en los pacientes con miastenia grave sin timoma.

j. Rituximab.

1) El rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el marcador celular CD20 y reducirá la cifra de linfocitos B durante un período de 6 meses a 1 año o más. Dado que los linfocitos B son precursores de los plasmocitos, la producción de anticuerpos también disminuye con el tiempo.

2) Varios estudios de dimensiones limitadas han sugerido que el rituximab puede ser eficaz en los pacientes con miastenia grave resistente al tratamiento, en particular en los que tienen anticuerpos anti-MuSK, que pueden ser difíciles de tratar.

3) Puede usarse rituximab en pacientes con miastenia grave resistente al tratamiento, además de como sustituto en pacientes que necesitaban IGIV.

4) La dosis de rituximab es de 750 mg/m^2 (hasta 1 g) por vía intravenosa (i.v.). La dosis se repite al cabo de 2 semanas. Este ciclo de tratamiento con rituximab generalmente se repite cada 6-9 meses.

5) Los principales efectos secundarios son las reacciones a la infusión. Puesto que el rituximab reduce la cifra de linfocitos B, hay un mayor riesgo de infección. Ha habido algunos informes de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes con lupus eritematoso sistémico que habían recibido el fármaco (también habían recibido tratamiento antes con otros inmunodepresores).

MIASTENIA GRAVE AUTOINMUNITARIA NEONATAL TRANSITORIA

Introducción

La miastenia grave autoinmunitaria neonatal transitoria aparece en alrededor del 10 % de los recién nacidos de madres con miastenia grave.

Fisiopatología

La debilidad aparece como consecuencia de la transferencia pasiva de anticuerpos anti-AchR maternos a través de la placenta.

Pronóstico

1. La enfermedad suele aparecer en los primeros 3 días de vida y se manifiesta con llanto débil, dificultad para alimentarse a causa de una mala succión, debilidad e hipotonía generalizadas, dificultad respiratoria, ptosis y reducción de la expresión facial (debilidad de los músculos faciales).
2. La debilidad suele ser temporal, con una duración media de unos 18-20 días.
3. La enfermedad es muy infrecuente y los bebés afectados nacen con artrogriposis y tienen algún grado de debilidad persistente, quizá relacionada con la lesión de la UNM provocada por los autoanticuerpos dirigidos contra los componentes del AchR fetal.

Diagnóstico

1. Hay que pensar en este diagnóstico en cualquier recién nacido de una madre con miastenia grave.
2. Las madres de recién nacidos hipotónicos deben someterse a una exploración en busca de signos de miastenia grave, ya que no todas las madres tienen síntomas.
3. El diagnóstico puede confirmarse mediante la demostración de anticuerpos anti-AchR en el suero del recién nacido o una respuesta decreciente a la estimulación nerviosa repetitiva en el niño o la madre.

Tratamiento

1. Los recién nacidos con miastenia neonatal y debilidad pueden recibir tratamiento con anticolinesterásicos durante 3-6 semanas hasta que las concentraciones de anticuerpos hayan disminuido hasta el punto de que se hayan restablecido suficientes factores de

seguridad en una cantidad considerable de UNM.

2. Los recién nacidos con debilidad grave pueden necesitar ventilación mecánica y tratamiento con plasmaféresis.

SÍNDROME MIASTÈNICO DE LAMBERT-EATON

Introducción

1. El síndrome miasténico de Lambert-Eaton (SMLE) es el segundo trastorno más frecuente de la UNM después de la miastenia grave.
2. El SMLE es un trastorno inmunitario provocado por anticuerpos dirigidos contra los canales de calcio dependientes de voltaje (anti-VGCC, *anti-voltage-gated calcium channel)*.
3. Aproximadamente el 85 % de los pacientes con SMLE son mayores de 40 años, con una media de edad en el momento de la presentación de alrededor de 55 años.
4. En unas dos terceras partes de los casos, el SMLE surge como un trastorno paraneoplásico, normalmente como consecuencia de un carcinoma microcítico de pulmón. Esta entidad es responsable en alrededor del 90 % de los casos paraneoplásicos de SMLE. Otras neoplasias malignas asociadas al SMLE comprenden trastornos linfoproliferativos, cáncer de páncreas y carcinoma de mama y ovario. Los síntomas del SMLE suelen preceder al diagnóstico del tumor en una media de 10 meses (puede oscilar entre 5 meses y 4 años).
5. En la otra tercera parte de los pacientes, el SMLE aparece como un trastorno autoinmunitario sin cáncer subyacente. Estos casos son más frecuentes en las mujeres y los individuos jóvenes, y están asociados a otros trastornos autoinmunitarios.
6. Por lo demás, los tipos paraneoplásico y no paraneoplásico del SMLE son clínica y electrofisiológicamente indistinguibles.

Fisiopatología

1. El SMLE está causado por anticuerpos anti-VGCC en las terminales nerviosas.
2. Los anticuerpos se unen a los VGCC y posteriormente inhiben la entrada de calcio en la terminal nerviosa, que es necesaria para la liberación del AchR. Además, los anticuerpos pueden formar puentes transversales con los canales de calcio adyacentes, desencadenando de ese modo el proceso de interiorización y degradación de los canales de calcio.

Pronóstico

1. Generalmente, los pacientes mejoran con el tratamiento.
2. Los pacientes con SMLE autoinmunitario primario que no tienen cáncer subyacente suelen evolucionar bien. No obstante, el pronóstico en los pacientes con cáncer subyacente está más relacionado con el del cáncer, cuyo pronóstico generalmente es

malo.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. Normalmente, los pacientes con SMLE refieren debilidad proximal y fatigabilidad ante el mínimo esfuerzo.
2. La ptosis y la diplopía a menudo son transitorias y leves. Algunos pacientes presentan disartria o disfagia, pero con mayor frecuencia son consecuencia de la xerostomía.
3. En los pacientes con SMLE, se observa habitualmente distonía neurovegetativa en forma de disminución de la saliva, queratoconjuntivitis seca, visión borrosa, estreñimiento, disminución de la sudoración e impotencia.
4. Aunque la mayoría de los pacientes no padece problemas respiratorios relacionados con el defecto de la UNM (pueden padecer disnea relacionada con el cáncer de pulmón), se han descrito casos excepcionales de SMLE con insuficiencia respiratoria como síntoma inicial.
5. La exploración neurológica muestra debilidad simétrica más proximal que distal que afecta a los miembros inferiores más que a los superiores. Es posible que se observen ptosis leve, oftalmoparesia y debilidad bulbar, pero no son tan frecuentes ni tan graves como en la miastenia grave. Los reflejos tendinosos profundos pueden estar reducidos o ausentes, pero resulta mucho más fácil obtenerlos una vez que se ha realizado una ligera contracción del músculo.

Datos de laboratorio

1. Se detectan anticuerpos anti-VGCC de tipo P/Q de las terminales nerviosas motoras en el suero de más del 90 % de los pacientes con SMLE (tanto en los casos paraneoplásicos como en los casos no relacionados con el cáncer).
2. Hay anticuerpos dirigidos contra los canales de calcio de tipo N que están situados en los nervios autónomos y periféricos, además de en las neuronas cerebelosas, corticales y de la médula espinal, en el 74 % de los pacientes con SMLE y cáncer de pulmón y en el 40 % de los pacientes sin cáncer.
3. Algunos pacientes con SMLE paraneoplásico también presentan anticuerpos anti-Hu, así como la ganglionopatía sensitiva, la degeneración cerebelosa y la encefalopatía asociadas.
4. Hasta el 13 % de los pacientes con SMLE tiene también anticuerpos que se unen al AchR. Los anti-AchR no son necesariamente patógenos en los pacientes con SMLE y pueden representar simplemente un epifenómeno.

Hallazgos electrofisiológicos

1. Los estudios de conducción nerviosa (ECN) motora revelan una reducción notable de la amplitud del potencial de acción muscular compuesto (PAMC).
2. Con 10 s de ejercicio, la estimulación repetitiva del nervio provoca un aumento de la amplitud del PAMC a causa de la facilitación posterior al ejercicio.
3. Si los pacientes no pueden cooperar, la estimulación repetitiva de alta frecuencia (20 Hz a 50 Hz) durante un máximo de 10 s producirá la misma respuesta creciente. No se recomienda utilizar sistemáticamente estimulación repetitiva de alta frecuencia a menos que sea necesario, ya que puede ser bastante dolorosa.
4. La estimulación repetitiva a una frecuencia de 2 Hz a 3 Hz muestra una reducción anómala.
5. La EMG de fibra única muestra un aumento del intervalo interpotencial.

Tratamiento

1. Los pacientes con SMLE deben someterse a un estudio meticuloso en busca de un carcinoma subyacente, especialmente un carcinoma que afecte a la cavidad torácica (es decir, cáncer microcítico de pulmón). Muchas otras neoplasias han sido la causa del síndrome. En los pacientes con SMLE paraneoplásico, la fuerza muscular puede mejorar con la extirpación quirúrgica del tumor, radioterapia y quimioterapia.
2. En los pacientes con y sin tumores pueden administrarse varios fármacos terapéuticos para ayudar a reducir los síntomas de debilidad y cansancio.
   a. Inhibidores de la acetilcolinesterasa.
   1) Generalmente, se puede iniciar el tratamiento con 60 mg de bromuro de piridostigmina 4-5 veces/día, como en los pacientes con miastenia grave.
   2) La respuesta es variable y a menudo moderada en comparación con la respuesta observada en la miastenia grave.
   b. 3,4-Diaminopiridina (3,4-DAP).
   1) Las aminopiridinas bloquean la conductancia del potasio dependiente de voltaje, lo que prolonga la despolarización de la terminal nerviosa y facilita la liberación de AchR.
   2) La 3,4-DAP todavía no está aprobada por la Food and Drug Administration (FDA). No obstante, el fármaco puede conseguirse en Jacobus Pharmaceutical Company (Princeton, NJ) para uso compasivo en los pacientes con SMLE en espera de la aprobación de la FDA.
   3) La dosis inicial es de 20 mg 3 veces/día, que se aumentará de forma gradual hasta 80 mg/día para obtener el máximo beneficio.
   4) Parece que el fármaco se tolera bien, con parestesias peribucales y en las zonas acras en algunos pacientes. Se recomienda que las dosis no excedan los 80

mg/día, ya que dosis mayores pueden traducirse en crisis epilépticas.

c. Inmunodepresores y tratamientos inmunomoduladores (v. tabla 8-1).

1) Los corticoesteroides y otras inmunoterapias son útiles.

2) La dosificación es parecida a la descrita en el apartado de la miastenia grave.

3) A diferencia de la miastenia grave, la timectomía no desempeña ninguna función en el tratamiento del SMLE.

4) La plasmaféresis puede ser beneficiosa en los pacientes con SMLE, pero el efecto desaparece al cabo de unas semanas y hay que repetir el tratamiento.

5) Se ha observado que las IGIV son beneficiosas en pequeñas series no controladas de pacientes con SMLE. La dosificación es parecida a la que se ha explicado de forma resumida para la miastenia grave.

6) No está claro si rituximab puede ser beneficioso, pero merece la pena plantearse su uso en los pacientes que no responden al tratamiento.

BOTULISMO

Introducción

1. El botulismo es una enfermedad grave y potencialmente mortal causada por una de las diversas neurotoxinas proteínicas producidas por la bacteria *Clostridium botulinum*.

2. Hay ocho tipos inmunitariamente distintos de neurotoxinas botulínicas que se denominan alfabéticamente, por orden de descubrimiento: A, B, C1, C2, D, E, F y G.

3. Los tipos A, B y E representan la mayor parte de los casos de intoxicación alimentaria comunicados; no obstante, los tipos D, F y G han sido la causa de algunas muertes. La toxina de tipo C afecta a los animales y no a las personas.

4. Se han descrito cinco tipos clínicos de botulismo: *a)* botulismo clásico o de origen alimentario; *b)* botulismo del lactante; *c)* botulismo de origen desconocido; *d)* botulismo de las heridas, y *e)* botulismo inadvertido.

a. Botulismo clásico o de origen alimentario.

1) La toxina botulínica suele transmitirse a través de las verduras en conserva caseras mal preparadas.

2) El número de muertes resultante del botulismo de origen alimentario ha disminuido de aproximadamente el 50 % antes de 1950 al 7,5 % entre 1976 y 1984.

3) Los mayores de 60 años son especialmente propensos a complicaciones más graves, posiblemente a un restablecimiento menos completo y sin duda a un índice de mortalidad mayor.

b. Botulismo del lactante.

1) Es el tipo más frecuente de botulismo en Estados Unidos, con una incidencia de 1 caso por cada 100 000 partos de recién nacidos vivos.

2) El índice de mortalidad entre los lactantes con infección identificada por esporas botulínicas es inferior al 4 %.

3) Las esporas de *C. botulinum* entran inadvertidamente en el tubo digestivo del lactante, germinan y colonizan esta región, y luego producen la toxina, que se absorbe a través de la luz del tubo digestivo.

4) Los estudios epidemiológicos revelan riesgo de padecer botulismo en los lactantes que consumen miel. Hasta el 25 % de los productos elaborados con miel que se han analizado contienen esporas de clostridios. Por esta razón hay que evitar la miel en los lactantes.

c. Botulismo de origen desconocido.

1) Se cree que el botulismo de origen desconocido es un tipo de botulismo infantil que aparece en los mayores de un año.

2) Los pacientes presentan un cuadro clínico típico indicativo de intoxicación

botulínica con datos analíticos que respaldan el diagnóstico, pero sin intoxicación alimentaria ni infección de una herida evidentes.

3) El trastorno se manifiesta en personas con alteraciones gastrointestinales (p. ej., enfermedad de Crohn o después de una intervención quirúrgica digestiva) que permiten la colonización por *C. botulinum*, que lleva a la producción *in vivo* de la toxina.

d. Botulismo de las heridas.

1) Infección de una herida por *C. botulinum*, con la posterior producción de toxina *in vivo*. La agresión típica es algún tipo de traumatismo focal en una extremidad con o sin fractura abierta.

2) Ha habido informes crecientes de botulismo de las heridas en drogadictos por vía intravenosa. El microorganismo causal más frecuente es la neurotoxina botulínica de tipo A; no obstante, el tipo B también es responsable en algunos casos.

e. Botulismo inadvertido.

1) Es el tipo más reciente de botulismo y se refiere a los casos yatrógenos. Ahora, la neurotoxina botulínica se suele utilizar para tratar las distonías focales y otros trastornos del movimiento.

2) Excepcionalmente los pacientes pueden presentar debilidad distante o generalizada tras las inyecciones focales de neurotoxina botulínica. Es probable que el mecanismo sea la diseminación hematógena de la toxina.

Fisiopatología

El efecto global de la intoxicación por neurotoxinas botulínicas es la inhibición de la liberación de las vesículas de acetilcolina.

Pronóstico

1. En el adulto, la presentación clínica de la intoxicación botulínica es parecida, independientemente de si la enfermedad se contrae por vía alimentaria, a través de las heridas o por vía desconocida (es decir, presuntamente intestinal).

a. Los pacientes presentan disfagia, xerostomía, diplopía y disartria, que aparecen de manera más bien aguda y evolucionan durante 12 h a 36 h. La evolución temporal depende en parte de la cantidad de toxina ingerida.

b. Los síntomas digestivos de náuseas, vómitos esporádicos y diarrea inicial seguida de estreñimiento pueden aparecer justo antes o al mismo tiempo que los síntomas neurológicos mencionados anteriormente. También pueden describirse los síntomas asociados de cólicos abdominales, cansancio excesivo y mareo durante la evolución de la enfermedad.

c. Luego los pacientes presentan debilidad progresiva, que afecta primero a las extremidades superiores y luego a las inferiores. El paciente puede empezar a notar disnea antes de la afectación de las extremidades.

2. En el botulismo de las heridas, los síntomas digestivos (náuseas, vómitos y normalmente cólicos abdominales) son menos frecuentes que en el botulismo de origen alimentario. El período de aparición de los síntomas es mayor en el botulismo de las heridas, ya que se necesitan de 4 a 14 días de incubación en comparación con unas horas para la ingestión de toxinas o esporas.

3. En el lactante, la intoxicación botulínica puede manifestarse con un espectro completo de la enfermedad, desde los síntomas leves hasta la muerte súbita.

a. Un signo relativamente precoz es el estreñimiento.

b. Posteriormente el lactante puede parecer apático, con disminución de los movimientos espontáneos. Los progenitores pueden notar que el niño tiene dificultades para alimentarse como consecuencia de un deterioro de la succión.

c. La función respiratoria debe vigilarse estrechamente ya que un 50 % de los lactantes necesita ventilación mecánica asistida. Esto puede deberse no sólo a la debilidad de los músculos respiratorios, sino también a la obstrucción de las vías respiratorias como consecuencia de la pérdida de tono y la debilidad de los músculos faríngeos.

d. El paciente puede tardar varias semanas en mostrar algún indicio de recuperación. La duración de la ventilación mecánica necesaria depende de la gravedad de la enfermedad y del serotipo del microorganismo infeccioso, con una media de 58 días para el botulismo de tipo A y de 26 días para el botulismo de tipo B.

e. Todos los pacientes suelen recuperarse satisfactoriamente siempre y cuando reciban atención en un entorno hospitalario a partir de las primeras manifestaciones de la enfermedad. En el anciano, las complicaciones asociadas pueden llevar a una muerte inevitable. En determinados pacientes, quedan secuelas a largo plazo de cansancio y leve reducción de la capacidad respiratoria.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. La evaluación de los nervios craneales revela ptosis, disminución del reflejo faríngeo, disfagia, disartria y debilidad facial, lingual y de la abertura y cierre de la mandíbula.

2. Según el intervalo de tiempo transcurrido entre la manifestación de la enfermedad y la exploración, las extremidades superiores e inferiores pueden estar afectadas en mayor o menor grado. Las extremidades superiores suelen estar más afectadas que las inferiores, y en algunos casos se observa asimetría.

3. Inicialmente, los reflejos tendinosos profundos pueden ser normales o estar reducidos, con evolución a pérdida completa en los pacientes con afectación grave.
4. La exploración meticulosa del paciente puede revelar alteraciones de la función neurovegetativa que afecten tanto al sistema simpático como al parasimpático. A menudo, el reflejo pupilar está afectado. Además puede haber una pérdida del control cardíaco vagal, íleo, hipotermia y retención urinaria que puede requerir sondaje. Es más, puede que haya hipertensión arterial sin taquicardia y que se observe ausencia de respuestas vasomotoras al cambio de postura.
5. En los casos de presunto botulismo de las heridas, hay que explorar meticulosamente el tegumento en busca no sólo de alteración macroscópica y contaminación de la herida, sino también de equimosis aparentemente leves con o sin signos de infección.

Datos de laboratorio

1. Pueden enviarse muestras de heces y suero para la identificación de toxinas; no obstante, es un proceso largo.
2. Con menor frecuencia, el microorganismo puede cultivarse a partir de las heces o de una herida.

Hallazgos electrofisiológicos

1. Las amplitudes de los PAMC disminuyen; no obstante, no es infrecuente que los pacientes que se someten a una exploración relativamente poco tiempo después de la aparición de los síntomas presenten unas amplitudes normales.
2. Con bajas frecuencias de estimulación repetitiva (2-3 Hz), más del 50 % de los pacientes muestra una respuesta decreciente. Aproximadamente el 25 % no muestra una reducción con bajas frecuencias de estimulación, mientras que el 25 % padece un aumento.
3. Alrededor del 90 % de los lactantes con botulismo muestra un aumento con la estimulación repetitiva a una frecuencia de 20 Hz a 50 Hz.
4. La EMG de aguja puede variar un poco según el momento de la exploración.
    a. En las fases iniciales de la enfermedad, normalmente hay actividad de inserción normal y ausencia de actividad espontánea anómala.
    b. Puede que se observen potenciales de fibrilación y ondas agudas positivas en los músculos gravemente afectados.
    c. Los potenciales de acción de unidad motora (PAUM) tienen un aspecto miopático.
    d. En el 40 % al 50 % de las EMG de fibra única pueden observarse aumentos anómalos del intervalo interpotencial en fases muy tempranas de la enfermedad.

Tratamiento

1. Hay que administrar antitoxina en las 24 h siguientes a la aparición de los síntomas, antes de la unión y la entrada de la toxina en las terminales nerviosas. En cuanto la toxina ha entrado en las terminales nerviosas, la antitoxina ya no puede neutralizar la toxina.
2. El pilar de la atención es el tratamiento complementario desde la perspectiva de mantener una ventilación suficiente y estar preparados por si hay que aplicar ventilación mecánica.
3. Hay que tratar las secreciones y proporcionar nutrición adecuada.
4. Hay que mantener controlado el estreñimiento.

PARÁLISIS POR GARRAPATAS

Introducción

1. Existen tres familias principales de garrapatas: *Ixodidae* (garrapatas de cuerpo duro), *Argasidae* (garrapatas de cuerpo blando) y *Nuttalliellidae.* Las garrapatas de las dos primeras familias son las causantes de la parálisis en el ser humano. Estas criaturas se encuentran en todo el mundo, principalmente en zonas rurales y selváticas.
2. En Estados Unidos y Canadá, la garrapata *Dermacentor andersoni* (garrapata de la madera común) suele causar la enfermedad, pero *Dermacentor variabilis* (garrapata del perro) también puede causar el trastorno. A veces, garrapatas como *Amblyomma americanum y Amblyomma maculatum* (además de otras) pueden provocar también parálisis en humanos.
3. En Australia, *Ixodes holocyclus* (garrapata australiana de los marsupiales) causa una enfermedad especialmente grave en el ser humano.
4. La máxima incidencia de la parálisis provocada por las garrapatas tiene lugar en los meses de primavera y verano. Los niños tienen el triple de posibilidades de verse afectados que los adultos.

Fisiopatología

1. Las garrapatas hembra con huevos son con mayor frecuencia las causantes del trastorno, porque se alimentan durante períodos mucho más prolongados (días) e inyectan mayor cantidad de toxina en sus anfitriones que las hembras sin huevos y los machos.
2. En los casos de parálisis por garrapatas en Estados Unidos y Canadá, la toxina puede bloquear el canal de sodio en los nódulos de Ranvier y las terminales nerviosas motoras distales.
3. Es muy probable que la toxina que libera la garrapata *I. holocyclus* australiana interfiera en la liberación de acetilcolina en la UNM, quizá de modo parecido al efecto de la toxina botulínica.

Pronóstico

1. Los pacientes presentan debilidad progresiva aguda o subaguda que puede necesitar apoyo ventilatorio.
2. La extracción de la garrapata se traduce en una mejora rápida de la fuerza, excepto en el caso de la variedad australiana, en que la debilidad puede persistir y evolucionar a insuficiencia respiratoria incluso tras la extracción de la garrapata.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. El síntoma inicial suele ser debilidad en aumento, que evoluciona durante unas horas o días a una parálisis flácida que puede imitar el síndrome de Guillain-Barré (SGB), la miastenia grave y el botulismo.
2. Una característica destacada es la afectación temprana de los nervios craneales, que comprende oftalmoplejía interna y externa, debilidad facial, disartria, disfagia y debilidad de los músculos respiratorios.
3. Los pacientes pueden referir dolor, prurito, ardor o entumecimiento en las extremidades.
4. Los reflejos tendinosos profundos están reducidos o ausentes.
5. Si hay antecedentes recientes de acampada u otros tipos de actividad durante el tiempo libre que se desarrollan en zonas boscosas o cubiertas de hierba alta, hay que pensar en la posibilidad de una parálisis por garrapatas.

Datos de laboratorio

1. Normalmente, la concentración de proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es normal en la parálisis por garrapatas.
2. No hay anticuerpos anti-AchR.

Hallazgos electrofisiológicos

1. Normalmente, los ECN sensitiva revelan amplitudes, latencias y velocidades normales.
2. Por lo general, la velocidad de conducción motora es baja o límite en las extremidades débiles. La magnitud de la amplitud de los PAMC es límite o está reducida.
3. La extracción de la garrapata unos días después de la presentación clínica se traduce en una rápida resolución de las alteraciones de la amplitud y la velocidad de conducción.
4. La estimulación nerviosa repetitiva a frecuencias bajas y altas no suele revelar reducción ni aumento importantes.

Tratamiento

1. El tratamiento de la parálisis por garrapatas es la extracción rápida de la garrapata, con el ingreso del paciente para la observación de una posible insuficiencia respiratoria inminente.
2. Iniciar tratamiento complementario y respiratorio, tal como se ha comentado en el

apartado sobre el síndrome de Guillain-Barré del capítulo 8.

3. Es necesaria una búsqueda meticulosa y exhaustiva de la garrapata. Las zonas en que suelen encontrarse comprenden la línea inferior de crecimiento del pelo en el cuello, la zona de alrededor de la oreja y la propia oreja, el cabello alrededor del cuero cabelludo parietal, las axilas y la región inguinal.

4. Coger unas pinzas o fórceps y agarrar la garrapata con firmeza lo más cerca posible de la piel del paciente (es decir, cerca de la parte de la boca de la garrapata). Luego hay que tirar con fuerza y pulso firme. Nunca hay que perforar el cuerpo de la garrapata, ya que puede liberar más toxina.

5. Al cabo de 24-48 h de la extracción de la garrapata, la mayoría de los pacientes se encuentra lo bastante bien como para recibir el alta hospitalaria, siempre y cuando la garrapata se haya extraído antes de que se haya producido una pérdida funcional profunda.

6. Una excepción es la variedad australiana de garrapata, que produce una toxina tan virulenta que la debilidad puede persistir y evolucionar a insuficiencia respiratoria incluso después de su extracción.

   a. Para el tipo australiano de la enfermedad existe una antitoxina en forma de antisuero policlonal canino.

   b. El tratamiento con antisuero es caro, sólo es eficaz si se administra en las fases iniciales de la parálisis y puede estar asociado a enfermedad del suero.

   c. Es necesario mantener el apoyo ventilatorio durante varias horas más o hasta que el paciente pueda volver a mantener la respiración voluntaria.

SÍNDROMES MIASTÉNICOS CONGÉNITOS

Introducción

Un número creciente de síndromes miasténicos congénitos (SMC) ha empezado a caracterizarse mejor. Los tipos de SMC se subdividen según el sistema utilizado anteriormente de localización presináptica, en el espacio sináptico y postsináptico de la presunta alteración. A diferencia de la miastenia grave autoinmunitaria, estos trastornos pueden manifestarse en el primer año de vida.

Fisiopatología

1. Trastornos presinápticos.
   a. Miastenia familiar infantil (resíntesis o empaquetamiento defectuoso del AChR)
   b. Escasez congénita de vesículas sinápticas y reducción de la liberación cuántica.
2. Trastornos postsinápticos.
   a. Insuficiencia de acetilcolinesterasa de la placa motora terminal.
   b. Síndrome del canal lento.
   c. Síndrome del canal rápido de baja afinidad.
   d. Insuficiencia primaria de AchR.
   e. Miastenia congénita con cinética de cambio de modo.
   f. Insuficiencia de rapsina.
   g. Insuficiencia de plectina.
   h. Insuficiencia de MuSK.
   i. Insuficiencia de *downstream of kinase 7* (Dok-7).

Pronóstico

1. La debilidad se mantiene estable o evoluciona lentamente.
2. Los pacientes pueden presentar insuficiencia respiratoria en momentos de enfermedad intercurrente.
3. Aunque los pacientes pueden mejorar con distintos tipos de tratamiento (v. a continuación), la mejoría no es tan evidente como la observada en la miastenia grave o el SMLE.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. Puede aparecer de manera congénita o en los primeros años de la edad adulta.
2. La ptosis y la oftalmoparesia son frecuentes.
3. Puede haber debilidad fatigable de las extremidades además de los músculos oculares o bulbares.
4. La respuesta al cloruro de edrofonio es variable y depende del subtipo específico de SMC. Los pacientes con insuficiencia de acetilcolinesterasa y síndrome del canal lento de hecho pueden evolucionar peor con el cloruro de edrofonio.

Datos de laboratorio

1. Las concentraciones séricas de creatina cinasa (CK, *creatine kinase)* son normales.
2. No hay anticuerpos anti-AchR.
3. Las pruebas genéticas sólo están disponibles en algunos laboratorios.

Hallazgos electrofisiológicos

1. Los ECN motora muestran posdescargas repetitivas en los pacientes con insuficiencia de acetilcolinesterasa y síndrome del canal lento.
2. Los ECN repetitivos a una frecuencia de 2 Hz a 3 Hz revelan una reducción alterada.
3. La EMG pone de manifiesto pequeños PAUM miopáticos sin actividad de inserción ni espontánea alterada.
4. La EMG de fibra única muestra un aumento del intervalo interpotencial.
5. Se utilizan estudios electrofisiológicos complejos en los músculos intercostales para definir los diferentes subtipos, pero no están disponibles de manera generalizada.
6. Hay pruebas genéticas disponibles para algunos de los trastornos en laboratorios de investigación (consultar www.genetests.com para obtener un listado).

Tratamiento

1. Los SMC tienen una etiología que no es autoinmunitaria y, por tanto, no hay anticuerpos anti-AchR. Así, los tratamientos destinados a modular el sistema inmunitario (p. ej., plasmaféresis, IGIV, timectomía, corticoesteroides y otros inmunodepresores) no son eficaces en los SMC.
2. Una dosis de 60 mg de bromuro de piridostigmina cada 4 días puede mejorar la fuerza de los pacientes con defectos presinápticos, insuficiencia primaria de AchR y síndrome del canal rápido.
3. En los pacientes con síndrome del canal rápido, la 3,4-DAP 1 (mg/kg)/día es útil. En

algunos estudios, sólo algunos de los pacientes con insuficiencia primaria de AchR respondieron, mientras que los otros pacientes con SMC no mejoraron.

4. El bromuro de piridostigmina y la 3,4-DAP pueden llevar a un empeoramiento en los pacientes con síndrome del canal lento e insuficiencia de acetilcolinesterasa de la placa motora terminal.

5. La quinidina puede ser útil en el síndrome del canal lento mediante el acortamiento e incluso la normalización de la duración de las aperturas de los canales mutantes. La administración de quinidina con unas concentraciones séricas de 0,7-2,5 µg/ml mejoró el cuadro clínico y los hallazgos electrofisiológicos en los pacientes con síndrome del canal lento. No obstante, la FDA ha desaconsejado el uso extraoficial de la quinidina debido al riesgo de efectos secundarios importantes (p. ej., síndrome hemolítico urémico, arritmias cardíacas, etc.).

6. La efedrina puede ser beneficiosa en los pacientes con mutaciones de Dok-7.

7. Los pacientes con debilidad respiratoria pueden mejorar con el tratamiento con BiPAP.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Introducción

1. Las miopatías inflamatorias son un grupo de trastornos heterogéneos que se caracterizan por debilidad muscular, elevación de las concentraciones séricas de CK e inflamación en la biopsia de músculo.

2. Las miopatías inflamatorias pueden dividirse en cuatro grupos: el grupo idiopático más común, en el que se desconoce la etiología; la miositis asociada a enfermedad del tejido conjuntivo y trastornos autoinmunitarios; la miositis asociada a cáncer, y la miositis debida a distintas infecciones.

3. Las principales categorías de miopatías inflamatorias idiopáticas comprenden:

- **a.** Dermatomiositis (DM).
- **b.** Polimiositis (PM).
- **c.** Miositis por cuerpos de inclusión (MCI).
- **d.** Miopatía necrosante (MN) autoinmunitaria.

4. Los síndromes mixtos del tejido conjuntivo hacen referencia a la aparición de DM, PM y MN en asociación con otra enfermedad del tejido conjuntivo autoinmunitaria como el lupus eritematoso sistémico, una enfermedad mixta del tejido conjuntivo, la esclerodermia, la artritis reumatoide y el síndrome de Sjögren.

5. La incidencia anual de las miopatías inflamatorias idiopáticas es de alrededor de 1 caso por cada 100 000 personas.

- **a.** La DM y la MCI son las miositis más frecuentes.
- **b.** La DM puede aparecer entre la infancia y el final de la edad adulta.
- **c.** La MCI es la miopatía más frecuente en los pacientes mayores de 50 años.
- **d.** La PM es infrecuente y se diagnostica en exceso. Muchos casos de PM resultan ser MCI, MN, DM con exantema mínimo o distrofia muscular con inflamación.

Fisiopatología

1. La DM está asociada a microangiopatía. En el pasado, numerosos investigadores consideraban que la miopatía era consecuencia de una destrucción de capilares mediada por el complemento que se traducía en isquemia/infarto del músculo. Estudios recientes sugieren que la hiperexpresión de proteínas inducibles por el interferón de tipo 1 puede ser directamente tóxica para los pequeños vasos sanguíneos, las fibras musculares y la piel.

2. La PM está causada por una respuesta autoinmunitaria celular, específica y restringida por el HLA que se dirige contra las fibras musculares.

3. El mecanismo patógeno de la MN autoinmunitaria se desconoce y probablemente es

multifactorial.

4. La MCI tiene una fisiopatología poco clara.

- **a.** Las alteraciones inflamatorias observadas en la biopsia de músculo son parecidas a las de la PM y sugieren un ataque autoinmunitario celular.
- **b.** La ausencia de mejoría con distintos tratamientos inmunodepresores e inmunomoduladores indica que la MCI podría ser una miopatía degenerativa primaria con inflamación secundaria.

Pronóstico

1. La DM, PM y MN responden a la inmunoterapia.

2. La MCI es resistente a la inmunoterapia.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. Dermatomiositis.

- **a.** El síntoma inicial puede ser una debilidad más proximal que distal de inicio agudo o gradual.
- **b.** La debilidad muscular suele ir acompañada o precedida de un exantema cutáneo característico (p. ej., heliotropo, exantema escamoso en la frente y la región malar, el tórax y el cuello, la superficie extensora de las extremidades/articulaciones, signo de Grotton y pápulas, o telangiectasias periungueales).
- **c.** Otros órganos o sistemas orgánicos pueden estar afectados: enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en el 10 % al 20 % de los casos, miocarditis, hemorragia digestiva como consecuencia de una vasculopatía intestinal y artritis.
- **d.** Mayor incidencia de cáncer.

2. Polimiositis.

- **a.** El síntoma inicial puede ser una debilidad más proximal que distal de inicio agudo o gradual.
- **b.** Ausencia de exantema.
- **c.** Pueden estar afectados otros sistemas orgánicos: EPI en el 10 % al 20 % de los casos, miocarditis y artritis.
- **d.** Puede haber un mayor riesgo de cáncer.

3. Miositis por cuerpos de inclusión.

- **a.** El síntoma inicial es debilidad proximal y distal de inicio gradual.
- **b.** La afectación temprana de los flexores de la muñeca y los dedos en los brazos

con relativa conservación del deltoides y el cuádriceps y de los dorsiflexores del tobillo en las piernas ayuda a diferenciar la MCI de otras miopatías.

c. A menudo la debilidad es asimétrica. Puede aparecer disfagia grave.

d. No están afectados otros órganos.

e. No hay un mayor riesgo de cáncer.

4. Miopatía necrosante.

a. El síntoma inicial puede ser una debilidad más proximal que distal de inicio agudo o gradual.

b. Ausencia de exantema.

c. Pueden estar afectados otros sistemas orgánicos: miocarditis, artritis.

d. Puede haber un mayor riesgo de cáncer.

e. Con frecuencia aparece cuando se toman fármacos hipocolesterolemiantes (p. ej., estatinas). No obstante, los pacientes no mejoran y siguen presentando debilidad acusada y elevación de la CK sérica (v. a continuación) meses después de suspender el hipocolesterolemiante.

Datos de laboratorio

1. Dermatomiositis.

a. La concentración sérica de CK puede ser normal en la DM, especialmente en las primeras fases de la enfermedad o en la enfermedad de inicio gradual, pero con mayor frecuencia está moderadamente elevada hasta más de 10 veces por encima de la cifra normal.

b. La concentración sérica de CK no es un buen indicador de la actividad de la enfermedad.

c. Puede que se detecten anticuerpos antinucleares en los pacientes con síndrome mixto del tejido conjuntivo (p. ej., miositis asociada a una enfermedad del tejido conjuntivo subyacente).

d. Hay que solicitar una prueba de anticuerpos anti-Jo-1, ya que están asociados a la EPI, que puede influir en el tratamiento (v. a continuación).

2. Polimiositis.

a. La concentración sérica de CK está elevada, con frecuencia más de 10 veces por encima de la cifra normal.

b. La concentración sérica de CK no es un buen indicador de la actividad de la enfermedad.

c. Puede que se detecten anticuerpos antinucleares en los pacientes con síndrome mixto del tejido conjuntivo (p. ej., miositis asociada a una enfermedad del tejido conjuntivo subyacente).

d. Hay que solicitar una prueba de anticuerpos anti-Jo-1, ya que están asociados a la

EPI, que puede influir en el tratamiento (v. a continuación).

3. Miositis por cuerpos de inclusión.

- **a.** La concentración sérica de CK es normal o sólo está ligeramente elevada (menos de10 veces por encima de la cifra normal).
- **b.** Los autoanticuerpos son infrecuentes (están presentes en menos del 20 % de los pacientes) y tienen un significado incierto en la población anciana.

4. Miopatía necrosante.

- **a.** La concentración sérica de CK está elevada, a menudo más de 10 veces por encima de la cifra normal.
- **b.** La concentración sérica de CK no es un buen indicador de la actividad de la enfermedad.
- **c.** Puede que se detecten anticuerpos antinucleares en los pacientes con síndrome mixto del tejido conjuntivo.
- **d.** Puede que se observen anticuerpos contra la partícula de reconocimiento de la señal (SRP, *signal recognition particle)*.

Hallazgos electrodiagnósticos

1. La EMG muestra aumento de la actividad de inserción y espontánea (potenciales de fibrilación y ondas agudas positivas).

2. Los PAUM suelen ser polifásicos, de amplitud pequeña, duración corta y reclutamiento precoz.

3. También puede que se observen unidades de larga duración, que se perciben a menudo en los trastornos neurógenos, especialmente en la MCI. Esta alteración refleja la cronicidad del proceso miopático en contraposición a un trastorno neurógeno superpuesto.

Características histológicas

1. Dermatomiositis.

- **a.** La alteración histopatológica característica es la atrofia perifascicular, pero no siempre es evidente y la mayoría de las veces se observa en pacientes con debilidad de larga duración.
- **b.** Cuando es evidente, el infiltrado de células inflamatorias se observa en el perimisio y alrededor de los vasos sanguíneos (perivascular). El infiltrado predominante es de células dendríticas plasmocitoides, que son las productoras naturales de interferón de tipo 1 en el organismo.
- **c.** Hay hiperexpresión de proteínas inducibles por interferón de tipo 1 en los capilares y las fibras musculares, especialmente en las fibras musculares perifasciculares.

d. A diferencia de la PM y la MCI, las células inflamatorias endomisiales no rodean ni invaden las fibras musculares no necróticas.

e. Puede que se aprecien depósitos de inmunoglobulinas, complemento y complejo de ataque de la membrana en los pequeños vasos sanguíneos.

f. Es posible que se observen inclusiones tubulorreticulares en las paredes endoteliales en la microscopía electrónica (ME).

2. Polimiositis.

a. La biopsia de músculo muestra un infiltrado de células inflamatorias mononucleares endomisiales que rodea y a veces parece que invade las fibras musculares no necróticas.

b. No se observan depósitos de inmunocomplejos en los pequeños vasos sanguíneos.

3. Miopatía necrosante.

a. La biopsia de músculo muestra numerosas fibras musculares necróticas y en regeneración. No obstante, no hay infiltrado de células inflamatorias o es escaso.

b. Algunas biopsias pueden poner de manifiesto capilares con membranas basales engrosadas («capilares en boquilla de pipa»).

4. Miositis por cuerpos de inclusión.

a. La biopsia de músculo muestra infiltrado de células inflamatorias mononucleares endomisiales que rodea e invade las fibras musculares no necróticas, de modo parecido a la PM.

b. A menudo, pero no siempre, se observan fibras musculares con una o más vacuolas bordeadas.

c. Se observa un aumento del número de fibras rojas rotas que no se tiñen con la citocromo oxidasa, lo que indica alteraciones mitocondriales.

d. Puede que se observen depósitos de amiloide en las fibras musculares vacuoladas. La naturaleza del amiloide no está clara. Aunque algunos han sostenido que se produce una acumulación anómala de la proteína precursora del amiloide, β-amiloide, proteína τ y otras «proteínas relacionadas con la enfermedad de Alzheimer» en las fibras musculares en la MCI, los datos científicos que avalan esta teoría son insuficientes y polémicos.

e. La ME puede mostrar tubulofilamentos de 15 nm a 21 nm en el citoplasma de las fibras musculares vacuoladas y menos frecuentemente en los núcleos musculares.

f. Debido al error de muestreo, hasta el 20 % al 30 % de las biopsias de músculo no mostrarán estas alteraciones histológicas, lo que llevará al diagnóstico erróneo de PM a menos que el clínico identifique el patrón clínico de debilidad específico de la MCI.

Tratamiento

Se recomienda inmunoterapia para la DM, PM, MN y miositis superpuesta (tabla 8-1).

1. Corticoesteroides.

a. En los pacientes con debilidad grave (que no pueden caminar) o con afectación sistémica grave (miocarditis, disnea relacionada con la EPI), el tratamiento se inicia con una dosis de succinato sódico de metilprednisolona de 1 g/día i.v. durante 3 días y luego se introduce la prednisona oral.

b. En los pacientes con debilidad leve o moderada, el tratamiento se inicia con una dosis única de prednisona (0,75-1,5 mg/kg hasta 100 mg) v.o. cada mañana.

c. Al cabo de 2-4 semanas de la administración de prednisona diaria, se cambia directamente a la administración a días alternos (100 mg cada 2 días).

d. En los pacientes con enfermedad más grave, la disminución progresiva a la administración a días alternos es más lenta y se realiza durante 2-3 meses. Reducir la dosis en 10 mg/semana (p. ej., 100 mg alternando con 90 mg/día durante 1 semana, luego 100 mg alternando con 80 mg/día durante 1 semana, hasta alcanzar una dosis de 100 mg a días alternos).

e. Otra estrategia distinta y más frecuente para el tratamiento a días alternos es iniciar y mantener el tratamiento con corticoesteroides diarios. La pauta más frecuente (sin duda, según la mayoría de los reumatólogos) consiste en iniciar el tratamiento diario con 0,75-1,5 mg/kg de prednisona (normalmente 60 mg/día) y mantener esta dosis antes que cambiar al tratamiento a días alternos.

1) Muchos pacientes sufren una recaída o un deterioro con el tratamiento a días alternos. También es difícil de aplicar en los diabéticos dadas las fluctuaciones diarias de la glucemia con esta pauta.

2) No se han realizado buenos ensayos clínicos que hayan comparado los corticoesteroides a días alternos con los corticoesteroides diarios. Ambas estrategias parecen eficaces y tienen efectos secundarios similares.

f. Sea cual sea de la pauta específica de corticoesteroides que se utilice, inicialmente se debería revisitar a los pacientes cada 2-4 semanas y mantener la prednisona en dosis elevadas hasta que recuperen la fuerza normal o hasta que la mejora de la fuerza se haya estabilizado (normalmente al cabo de 4-6 meses).

g. Posteriormente, la dosis de prednisona se reducirá progresivamente en 5 mg cada 2-3 semanas.

h. Una vez que la dosis de prednisona se ha reducido a 10 mg/día o 20 mg a días alternos, se reduce progresivamente en no más de 2,5 mg cada 2 semanas.

i. Si un paciente no mejora considerablemente durante el período de disminución progresiva de la dosis (2-4 meses), se añade un fármaco de segunda línea (p. ej., metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetilo o IGIV) si no había introducido uno al mismo tiempo que la prednisona (v. a continuación).

1) Además, si el paciente recae durante el período de disminución progresiva de la dosis, se recomienda duplicar la dosis de prednisona (o como mínimo

administrar la misma dosis con la que el paciente permanecía estable anteriormente).

2) Una vez que el paciente ha recobrado la fuerza, se reanuda la reducción progresiva de la dosis de prednisona más lentamente.

j. Aunque se vigila la concentración sérica de CK, los ajustes de la dosis de prednisona y otros inmunodepresores deben basarse en la exploración clínica objetiva, no en la concentración de CK o la respuesta subjetiva del paciente.

1) Una concentración sérica creciente de CK puede presagiar una recaída, pero sin un deterioro clínico objetivo no se recomienda aumentar la dosis del inmunodepresor.

2) No obstante, en estos casos no se recomienda administrar la dosis, o bien reducirla más lentamente.

k. Con frecuencia es necesaria una dosis de mantenimiento de prednisona para mantener la respuesta clínica.

l. Los corticoesteroides en altas dosis a largo plazo y la ausencia de actividad física pueden causar atrofia de las fibras musculares de tipo 2 con una debilidad muscular proximal que debe diferenciarse de la debilidad debida a la recaída de la miositis.

1) Los pacientes cuya debilidad aumenta durante el período de disminución progresiva de la dosis de prednisona, que tienen una concentración sérica creciente de CK y que presentan actividad espontánea anómala en la EMG tienen una mayor probabilidad de sufrir una reagudización de la miositis.

2) En cambio, los pacientes con una concentración sérica de CK y unos hallazgos EMG normales, además de otros indicios de toxicidad por corticoesteroides (p. ej., aspecto cushingoide), pueden padecer atrofia de las fibras musculares de tipo 2 y podrán mejorar con la fisioterapia y la reducción de la dosis de corticoesteroides.

2. Tratamiento concurrente con los corticoesteroides

a. Realizar una radiografía de tórax y una prueba de la tuberculina con PPD antes de iniciar el tratamiento inmunodepresor. Puede que haya que administrar tratamiento profiláctico con isoniacida a los pacientes con antecedentes de tuberculosis o los que dan positivo en la prueba con PPD.

b. Determinar la densidad ósea con DEXA en la situación inicial y una vez al año durante el tratamiento con corticoesteroides.

1) Una densidad ósea de menos de 2,5 desviaciones estándar por debajo de la cifra normal se considera indicativa de osteoporosis.

2) Se administra aporte complementario de calcio (1 g/día) y vitamina D (800 UI/día) para la profilaxis contra la osteoporosis provocada por corticoesteroides.

3) Los bisfosfonatos son eficaces en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Si la DEXA muestra osteoporosis en la situación inicial o durante

los estudios posteriores, el tratamiento se inicia con 70 mg/semana de alendronato. En las mujeres posmenopáusicas, el tratamiento se inicia con 35 mg v.o. 1 vez/semana a modo de profilaxis para la osteoporosis. Los efectos secundarios a largo plazo de los bisfosfonatos se desconocen, especialmente en los varones y las mujeres premenopáusicas jóvenes. En estos pacientes, se inicia el tratamiento profiláctico con 35 mg de alendronato v.o. 1 vez/semana si la DEXA pone de manifiesto pérdida ósea en la situación inicial (insuficiente para diagnosticar osteoporosis) o si se detecta una pérdida ósea considerable en las imágenes de densidad ósea posteriores.

4) El alendronato puede provocar esofagitis grave y afecta a la absorción si se toma con las comidas. Por lo tanto, hay que dar instrucciones a los pacientes de que permanezcan erguidos y no coman durante como mínimo 30 min después de tomar una dosis de alendronato.

5) En lugar del alendronato pueden utilizarse otros bisfosfonatos distintos.

c. No se administra tratamiento profiláctico con inhibidores de la bomba de protones (omeprazol o derivados) a menos que el paciente padezca molestias gastrointestinales o tenga antecedentes de úlcera gastroduodenal. Puede administrarse carbonato cálcico como aporte complementario de calcio y contra la dispepsia.

d. Dar instrucciones a los pacientes de que inicien una dieta hiposódica, baja en hidratos de carbono e hiperproteica para evitar el aumento de peso excesivo.

e. Planificar fisioterapia y animar a los pacientes a empezar lentamente un programa de ejercicio aeróbico.

f. Tomar la tensión arterial en cada consulta y realizar exploraciones oculares periódicas para detectar cataratas y glaucoma.

g. Comprobar periódicamente la glucemia en ayunas y las concentraciones séricas de potasio.

1) Puede que sea necesario aporte complementario de potasio si el paciente presenta hipopotasemia.

2) Es posible que sean necesarios hipoglucemiantes orales o insulina en los pacientes que presentan hiperglucemia.

3. Tratamientos de segunda línea.

a. Estos fármacos se utilizan en los pacientes que responden mal a la prednisona o que experimentan una recaída durante el período de disminución progresiva de la dosis de prednisona, además de por su posible efecto ahorrador de corticoesteroides. Además, a veces se introduce un fármaco de segunda línea al mismo tiempo que se inicia el tratamiento con corticoesteroides, con la esperanza de que la mejoría sea más rápida y el efecto ahorrador de corticoesteroides sea prolongado.

1) El posible beneficio puede quedar neutralizado por un mayor riesgo de

inmunodepresión y otros efectos secundarios adversos de estos fármacos. Hay que orientar a los pacientes al respecto.

2) Ningún estudio ha demostrado el cociente de riesgo-beneficio de la adición de un segundo fármaco al inicio del tratamiento de la miositis.

3) En los pacientes con miositis grave (especialmente los que padecen afectación cardíaca o pulmonar concurrente) y en aquellos en que los corticoesteroides crónicos suponen mayores riesgos (p. ej., mujeres posmenopáusicas y pacientes con osteoporosis o diabetes confirmadas), el tratamiento se inicia con un fármaco de segunda línea desde el principio.

b. El metotrexato es el fármaco de segunda línea de elección a menos que el paciente tenga EPI, ya que este fármaco puede causar fibrosis pulmonar.

c. El micofenolato de mofetilo o la azatioprina son los fármacos de segunda línea de elección en los pacientes con EPI.

d. En un ensayo clínico controlado con placebo y doble ciego en la DM se ha demostrado que las IGIV son eficaces, pero no se ha realizado ningún estudio parecido en la PM o la MN. No se ha demostrado que las IGIV sean beneficiosas en ensayos clínicos controlados con placebo y doble ciego en la MCI.

e. El rituximab puede resultar útil como fármaco de segunda línea y hay un ensayo clínico amplio en curso que es de esperar que termine pronto. Varios estudios abiertos dejan entrever que puede ser beneficioso en los pacientes con DM, PM y especialmente los que tienen EPI concurrente.

4. Metotrexato.

a. Se recomienda iniciar el tratamiento con metotrexato v.o. en una dosis de 7,5 mg/semana fraccionada en tres tomas administradas con más de 12 h de diferencia.

b. La dosis se aumenta gradualmente en 2,5 mg cada 2-4 semanas según sea necesario, hasta 25 mg/semana.

c. Si no se observa mejoría tras 1 mes de iniciar el tratamiento con 25 mg/semana de metotrexato oral, cambiar a metotrexato parenteral 1 vez/semana (intramuscular [i.m.] o i.v.) y aumentar la dosis en 5 mg/semana hasta 60 mg/semana.

d. En los pacientes con debilidad muscular grave y miocarditis, iniciar el tratamiento con metotrexato en una dosis de 20-25 mg/semana (en contraposición a 7,5 mg/semana) en asociación con corticoesteroides.

e. La dosis de metotrexato debe ajustarse en los pacientes con insuficiencia renal.

f. Los principales efectos secundarios del metotrexato son alopecia, estomatitis, EPI, teratogenia, oncogenia, riesgo de infección y mielotoxicidad, nefrotoxicidad y hepatotoxicidad.

g. El tratamiento con folato se inicia al mismo tiempo.

h. Puesto que el metotrexato puede provocar EPI, se suele evitar su uso en los pacientes con miositis que ya padecen EPI asociada. También se comprueba siempre el valor de anticuerpos anti-Jo-1 en el suero debido al riesgo de EPI en los pacientes portadores de estos anticuerpos.

i. Es necesario realizar pruebas de la función pulmonar con determinación de la capacidad de difusión al inicio y periódicamente en los pacientes tratados con metotrexato.

j. Hay que realizar un seguimiento estrecho del hemograma completo y las PFH (GOT, GPT e γ-GT). Es importante comprobar la γ-GT, ya que su elevación es específica de la disfunción hepática, mientras que la GOT y la GPT pueden estar elevadas a causa de la miositis.

5. Micofenolato de mofetilo.

a. El micofenolato de mofetilo inhibe la proliferación de los linfocitos T y B mediante el bloqueo de la síntesis de purinas sólo en los linfocitos.

b. La dosis inicial es de 1 g 2 veces/día y puede aumentarse en 500 mg/mes hasta 1,5 g 2 veces/día.

c. El micofenolato de mofetilo se excreta por vía renal; por tanto, la dosis no debe superar 1 g/día (500 mg 2 veces/día) en los pacientes con insuficiencia renal.

d. Una ventaja del micofenolato de mofetilo en comparación con otros inmunodepresores es la ausencia de nefrotoxicidad o hepatotoxicidad con este fármaco. Por lo tanto, es el fármaco de segunda línea que se utiliza con mayor frecuencia en los pacientes con miositis, después del metotrexato.

e. El principal efecto secundario es la diarrea. Otros efectos secundarios menos frecuentes son molestias abdominales, náuseas, edema periférico, fiebre y leucocitopenia.

6. Azatioprina.

a. Iniciar el tratamiento con azatioprina en una dosis de 50 mg/día en el adulto y aumentarla gradualmente en 50 mg/semana hasta una dosis total de 2-3 (mg/kg)/día.

b. El principal inconveniente es que el efecto de la azatioprina puede tardar 9 meses o más en apreciarse.

c. Antes de iniciar el tratamiento con azatioprina, puede realizase una prueba de detección de TPMT. Los pacientes heterocigóticos para la mutación de la TPMT puede que toleren la azatioprina en bajas dosis, pero los que son homocigóticos no deben recibir el fármaco, ya que no son capaces de metabolizarlo y pueden presentar mielotoxicidad grave.

d. En el 12 % de los pacientes se produce una reacción sistémica caracterizada por fiebre, dolor abdominal, náuseas, vómitos y anorexia, que exige la retirada del fármaco. Generalmente esta reacción aparece durante las primeras semanas de tratamiento y se resuelve a los pocos días de la retirada de la azatioprina. Por lo

general, la reexposición a la azatioprina tiene como resultado la recidiva de la reacción sistémica.

e. Otras complicaciones graves de la azatioprina son mielosupresión, hepatotoxicidad, pancreatitis, teratogenia, oncogenia y riesgo de infección.

f. Hay que evitar el alopurinol porque su asociación con la azatioprina aumenta el riesgo de mielotoxicidad y hepatotoxicidad.

g. Realizar un hemograma completo y PFH cada 2 semanas hasta que el paciente alcance una dosis estable de azatioprina; luego, cada mes.

h. Si la cifra de leucocitos se coloca por debajo de 4 000/mm^3, reducir la dosis. La administración de azatioprina se detiene si la cifra de leucocitos disminuye por debajo de 2 500/mm^3 o la cifra absoluta de neutrófilos disminuye a 1 000/mm^3. Puede aparecer leucocitopenia sólo 1 semana después o hasta 2 años después del inicio del tratamiento con azatioprina. Normalmente la leucocitopenia se invierte en 1 mes, y entonces es posible volver a exponer al paciente a la azatioprina sin una recidiva de la leucocitopenia grave.

i. Retirar la azatioprina si las PFH aumentan a más del doble de las cifras iniciales. Generalmente, aparece hepatotoxicidad en los primeros meses de tratamiento y puede tardar varios meses en resolverse. A veces, los pacientes pueden volver a exponerse satisfactoriamente a la azatioprina después de que las PFH hayan vuelto a las cifras iniciales sin que se produzca una recidiva de la disfunción hepática. Además, es importante comprobar la γ-GT, que es específica para el hígado, en contraposición a sólo la GOT y la GPT, que podrían estar elevadas como consecuencia de la hepatotoxicidad o la reagudización de la miositis.

7. Inmunoglobulinas intravenosas.

a. Un estudio controlado con placebo y doble ciego realizado en 15 pacientes con DM mostró una mejoría clínica significativa con IGIV.

b. Hay que comprobar la concentración de IgA antes del tratamiento. Los pacientes con bajas concentraciones de IgA pueden tener riesgo de padecer anafilaxia.

c. Iniciar el tratamiento con IGIV (2 g/kg) lentamente durante 2-5 días y repetir las infusiones a intervalos mensuales durante al menos 3 meses.

d. Hay que comprobar la función renal de los pacientes, especialmente en los diabéticos, debido al riesgo de insuficiencia renal provocado por las IGIV. Las IGIV se evitan en los pacientes con insuficiencia renal.

e. Existe un bajo riesgo de trombosis con infarto de miocardio o accidente cerebrovascular posterior. Por este motivo, se evitan las IGIV en los pacientes con enfermedad cardiovascular ateroesclerótica importante.

f. Los síntomas seudogripales (cefaleas, mialgias, fiebre, escalofríos, náuseas y vómitos) son frecuentes y aparecen en hasta la mitad de los pacientes que reciben IGIV. Pueden aparecer exantema y meningitis aséptica.

g. Media hora antes de las infusiones de IGIV, administrar a los pacientes 100 mg

i.v. de hidrocortisona, 25 mg i.v de hidrocloruro de difenhidramina y 650 mg v.o. de paracetamol. Esto reduce la incidencia de cefaleas y mialgias.

8. Rituximab.

a. El rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el marcador celular CD20 y reducirá la cifra de linfocitos B durante un período de 6 a 12 meses o más. Dado que los linfocitos B son precursores de los plasmocitos, la producción de anticuerpos también disminuye con el tiempo.

b. Varias series con un número reducido de pacientes han sugerido que el rituximab puede ser eficaz en los pacientes con PM y DM, y actualmente se está llevando a cabo un amplio ensayo clínico de los National Institutes of Health (NIH).

c. Se ha utilizado el rituximab en pacientes con miositis resistente al tratamiento con resultados satisfactorios en algunos casos.

d. La dosis de rituximab es de 750 mg/m^2 (hasta 1 g) por vía i.v. La dosis se repite al cabo de 2 semanas y este ciclo de rituximab se suele repetir cada 6-9 meses.

e. Los principales efectos secundarios son las reacciones a la infusión. Puesto que el rituximab reduce la cifra de linfocitos B, hay un mayor riesgo de infección. Ha habido algunos informes de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes con lupus eritematoso sistémico que habían recibido el fármaco (también habían recibido tratamiento antes con otros inmunodepresores).

9. Cuando fallan los tratamientos mencionados anteriormente, los fármacos de tercera línea comprenden la ciclosporina, el tacrolimús y la ciclofosfamida.

10. Ciclosporina.

a. El tratamiento con ciclosporina se inicia en una dosis de 3-4 (mg/kg)/día fraccionada en 2 tomas y la aumenta gradualmente a 6 (mg/kg)/día según sea necesario.

b. La dosis de ciclosporina debe ajustarse inicialmente para mantener unas concentraciones séricas mínimas de ciclosporina de 50-200 ng/ml.

c. Hay que comprobar periódicamente la tensión arterial, los electrólitos y la función renal, así como las concentraciones mínimas de ciclosporina.

d. Los efectos secundarios de la ciclosporina y el tacrolimús son nefrotoxicidad, hipertensión arterial, desequilibrio hidroelectrolítico, molestias digestivas, hipertricosis, hiperplasia gingival, oncogenia, temblor y riesgo de infección.

11. Tacrolimús.

a. El tacrolimús es similar a la ciclosporina, pero puede estar asociado a un menor número de efectos secundarios. Por tanto, muchos autores prefieren el tacrolimús a la ciclosporina.

b. La dosis inicial es de 0,1 mg/kg y puede aumentarse gradualmente hasta 0,2 mg/kg (fraccionada en 2 tomas) según sea necesario.

c. La dosis se ajusta para mantener una concentración mínima de 5-15 mg/ml.

d. Al igual que con la ciclosporina, es importante comprobar la tensión arterial, los

electrólitos y la función renal.

12. Ciclofosfamida.

a. La eficacia de la ciclofosfamida es polémica y normalmente se reserva para los pacientes que no responden al tratamiento con prednisona, azatioprina, metotrexato e IGIV.

b. La ciclofosfamida también se ha recomendado en los pacientes con EPI grave, ya que generalmente la mejoría aparece antes que con el tratamiento con azatioprina.

c. La ciclofosfamida puede administrarse por vía oral en una dosis de 1-2 (mg/kg)/día o por vía i.v. en una dosis de 1 g/m^2 y mes en los pacientes con miositis grave y EPI.

d. Los principales efectos secundarios son molestias digestivas, mielotoxicidad, alopecia, cistitis hemorrágica, teratogenia, esterilización y mayor riesgo de infecciones y neoplasias malignas secundarias.

e. Es importante mantener un aporte hídrico elevado para evitar la cistitis hemorrágica. Hay que realizar un análisis de orina y un hemograma completo periódicamente (cada 1-2 semanas al inicio del tratamiento y luego como mínimo una vez al mes).

f. Hay que reducir la dosis de ciclofosfamida si la cifra de leucocitos se sitúa por debajo de 4 000/mm^3. La administración de ciclofosfamida se detiene si la cifra de leucocitos se sitúa por debajo de 3 000/mm^3, la cifra absoluta de neutrófilos disminuye a menos de 1 000/mm^3 o si hay indicios de hematuria. La administración de ciclofosfamida puede reanudarse en una dosis menor en cuanto la leucocitopenia ha remitido, pero en los pacientes con hematuria no es recomendable reanudar el tratamiento con ciclofosfamida.

13. Tratamiento complementario.

a. Fisioterapia.

1) Se inician ejercicios de la amplitud de movimiento temprano para evitar contracturas.

2) A medida que el paciente mejora, hay que realizar ejercicios para mejorar la fuerza, la función y la marcha.

b. Logopedia.

1) Los pacientes con disfagia deben someterse a un estudio de la deglución.

2) Si se demuestra disfagia grave o aspiración recurrente, puede estar justificada la colocación de un tubo de gastrostomía percutánea o realizar una cricofaringectomía (en la EPI).

14. Estudio diagnóstico para la detección de cáncer.

a. Los pacientes con DM, PM y MN tienen un mayor riesgo de padecer cáncer.

b. Generalmente, el cáncer aparece en los 3 años siguientes a la manifestación de la

miositis.

c. Hay que realizar una anamnesis y una exploración física completas, incluidas exploración rectal, mamaria y pélvica.

d. Hay que realizar una radiografía de tórax en todos los pacientes, y una ecografía o una TC de pelvis y una mamografía en todas las mujeres.

e. Hay que realizar una colonoscopia en todos los mayores de 50 años, los pacientes que dan positivo en la prueba de hemoglobina en heces y los que tienen síntomas digestivos (p. ej., dolor abdominal, estreñimiento persistente, sangre en heces).

TRIQUINOSIS

Introducción

La triquinosis es la parasitosis más frecuente del músculo esquelético.

Fisiopatología

1. Tras la ingestión de carne infectada con larvas enquistadas, los jugos gástricos liberan las larvas que infectan el intestino.
2. El parásito madura en el intestino. Luego, las larvas de segunda generación migran al torrente circulatorio y los vasos linfáticos e invaden el músculo y provocan la respuesta inflamatoria.
3. El microorganismo madura y permanece en las fibras musculares aisladas hasta que es consumido por otro microorganismo, completando de ese modo el ciclo de vida.

Pronóstico

1. Las mialgias y la debilidad alcanzan su punto máximo en la tercera semana de la infección, pero pueden durar varios meses.
2. La enfermedad grave puede complicarse con miocarditis y con infección del SNC.
3. Los pacientes que no están inmunodeprimidos suelen curarse completamente al cabo de varios meses.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. De 2 a 12 días después de la ingestión de carne insuficientemente cocida (normalmente cerdo), la forma larvaria del nematodo se propaga a través del torrente circulatorio e invade la musculatura.
2. Los músculos invadidos más habitualmente, por orden de frecuencia, son el diafragma, los músculos extraoculares, la lengua, los músculos laríngeos, la mandíbula, los músculos intercostales, el tronco y las extremidades.
3. Los pacientes presentan fiebre, dolor abdominal, diarrea, mialgias generalizadas y debilidad.
4. Con frecuencia se observan edema periorbitario, ptosis, hemorragia y urticaria eritematosa o exantema petequial.

Datos de laboratorio

1. La mayoría de los pacientes presenta leucocitosis eosinófila y concentración sérica elevada de CK.
2. Pueden ponerse de manifiesto anticuerpos séricos contra *Trichinella spiralis* de tres a cuatro semanas después de la infección.

Histopatología

1. Es más frecuente la infiltración del músculo por células inflamatorias.
2. Pueden observarse larvas, quistes, calcificación focal de los quistes, fibrosis y granulomas.

Tratamiento

1. El tratamiento de elección para las larvas y el nematodo maduro es el tiabendazol en dosis de 25 mg/kg 2 veces/día durante 10 días, pero no ha probado su eficacia contra las larvas enquistadas.
2. El mebendazol puede ser eficaz contra las larvas tanto circulantes como contra las enquistadas.
3. Puesto que después de la degeneración de las larvas es posible que se observe una reacción de tipo Herxheimer, probablemente sea aconsejable administrar corticoesteroides de manera concurrente. Se administra prednisona en una dosis oral de 60 mg 1 vez/día durante los 2 primeros días de tratamiento, que luego se reduce en 10 mg cada 2 días.

MIOPATÍA DEL ENFERMO CRÍTICO (MIOPATÍA TETRAPLÉJICA AGUDA)

Introducción

1. La debilidad que aparece en un paciente ingresado en la UCI puede ser consecuencia de una polineuropatía del enfermo crítico, un bloqueo neuromuscular prolongado o una miopatía especial.
2. Este trastorno miopático se ha denominado «miopatía del enfermo crítico» (MEC), miopatía tetrapléjica aguda, miopatía del enfermo grave y miopatía asociada a filamentos gruesos (miosina).
3. La MEC es como mínimo el triple de frecuente que la polineuropatía del enfermo crítico.

Fisiopatología

1. Se desconoce el mecanismo de la necrosis de las fibras musculares.
2. La miosina desaparece de manera selectiva en algunos pacientes.
3. Con esta miopatía aparece una reducción de la inexcitabilidad de la membrana muscular.

Pronóstico

1. La mortalidad es elevada (en una serie amplia alcanzó aproximadamente el 30 %) como consecuencia de la insuficiencia multiorgánica y la septicemia antes que la miopatía.
2. Parece que la morbimortalidad de la MEC es similar a la de la neuropatía del enfermo crítico.
3. Los pacientes que sobreviven recobran la fuerza muscular lentamente en un período de varios meses.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. Normalmente la MEC aparece en pacientes que han recibido bloqueantes neuromusculares no despolarizantes y corticoesteroides intravenosos en dosis elevadas.

2. El trastorno también se ha descrito en pacientes críticos con septicemia o insuficiencia multiorgánica que no han recibido otros corticoesteroides ni bloqueantes neuromusculares no despolarizantes.
3. La MEC puede aparecer sobre todo en los trasplantados que reciben dosis elevadas de corticoesteroides intravenosos durante el preoperatorio.
4. Los pacientes con MEC presentan debilidad muscular generalizada grave que aparece en un período de varios días. A veces, la debilidad puede ser bastante asimétrica e imitar un accidente cerebrovascular.
5. En ocasiones, la miopatía se identifica inicialmente por la incapacidad de retirar gradualmente el respirador.
6. La exploración sensitiva suele ser normal, aunque a veces es difícil de interpretar en un paciente intubado con estado mental alterado concurrente. Los reflejos tendinosos profundos están reducidos o ausentes.

Datos de laboratorio

La concentración de CK puede ser normal pero está moderadamente elevada en alrededor del 50 % de los pacientes.

Histopatología

1. Con frecuencia, las biopsias de músculo muestran atrofia de las fibras musculares de tipo 2 con o sin atrofia de las fibras musculares de tipo 1, necrosis de las fibras musculares y pérdida focal o difusa de reactividad para la adenosina trifosfatasa (ATPasa) de la miosina.
2. A menudo se evidencia una pérdida de filamentos gruesos (miosina) en la inmunohistoquímica y la ME.

Hallazgos electrofisiológicos

1. Los ECN muestran una reducción importante de las amplitudes de los PAMC con latencias distales y velocidades de conducción normales.
2. En cambio, las amplitudes de los potenciales de acción nerviosa sensitivos son normales o están ligeramente reducidas (más del 80 % del límite inferior de la normalidad).
3. La EMG muestra con frecuencia potenciales de fibrilación y ondas agudas positivas prominentes. Se observan PAUM polifásicos, de baja amplitud, corta duración y reclutamiento temprano. En los casos graves puede ser difícil reclutar algún PAUM.

Tratamiento

1. No existe ningún tratamiento farmacológico aparte del complementario y el tratamiento de las alteraciones sistémicas subyacentes (p. ej., antibióticos en la septicemia, diálisis en la insuficiencia renal).
2. Si los pacientes todavía toman altas dosis de corticoesteroides o bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, hay que suspender el tratamiento con estos fármacos.
3. Los pacientes necesitarán fisioterapia exhaustiva para evitar las contracturas y ayudar a recobrar la fuerza muscular y las capacidades funcionales.

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE Y BECKER

Introducción

1. La distrofia muscular mejor conocida es la distrofia muscular de Duchenne (DMD) recesiva ligada al cromosoma X. La incidencia es de aproximadamente 1 caso por cada 3 500 nacimientos de varones, y la prevalencia se aproxima a 1 caso por cada 18 000 varones. Alrededor de una tercera parte de los casos de DMD es consecuencia de mutaciones espontáneas en el gen de la distrofina situado en el cromosoma Xp21.
2. La distrofia muscular de Becker (DMB) representa una forma de distrofinopatía más leve que el fenotipo más grave de la DMD con el que es alélico. La DMB puede diferenciarse de la DMD principalmente por su ritmo de evolución unido al análisis de la distrofina. La incidencia de este trastorno es de aproximadamente 5 casos por cada 100 000 personas, y la prevalencia es de 2,4 casos por cada 100 000. Alrededor del 10 % de los casos es consecuencia de mutaciones espontáneas.

Fisiopatología

1. La distrofina es una proteína estructural que está íntimamente ligada al sarcolema y que proporciona integridad estructural a la membrana muscular.
2. El gran tamaño del gen explica el elevado índice de mutación y la cifra de una tercera parte de casos causados por mutaciones espontáneas nuevas. En aproximadamente dos terceras partes de las personas con distrofinopatía pueden mostrarse eliminaciones extensas, que oscilan entre varias kilobases (kb) y más de un millón de pares de bases. Aproximadamente del 5 % al 10 % de los casos de DMD está causado por mutaciones puntuales que se traducen en codones de terminación prematuros. Las duplicaciones son evidentes en otro 5 % de los pacientes. Las mutaciones menores no son fácilmente detectables y explican el resto de los casos.
3. Las mutaciones que alteran el marco de lectura de traducción del gen tienen como resultado una pérdida casi total de distrofina y normalmente llevan a DMD, mientras que las mutaciones que no alteran el marco de lectura tienen como resultado la traducción de distrofina semifuncional de un tamaño o en una cantidad anómalos, lo que habitualmente produce un fenotipo clínico atípico o de DMB. Aunque existen excepciones a la «regla del marco de lectura», el 92 % de las diferencias fenotípicas se explica por mutaciones que no alteran el marco de lectura y mutaciones que si la alteran.

Pronóstico

1. Los niños con DMD están confinados a una silla de ruedas antes de los 12 años y la mayoría muere por complicaciones respiratorias al final de la adolescencia o con poco más de 20 años.
2. La gravedad de la DMB es bastante variable. Los pacientes con DMB conservan la capacidad de caminar después de los 15 años. La esperanza de vida está reducida y la edad en el momento de la muerte oscila entre los 23 y los 89 años (media, 42 años).

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. La mayoría de los niños varones con DMD parecen normales al nacer y alcanzan los hitos previstos de la sedestación y la bipedestación con normalidad o con un ligero retraso.
2. Aproximadamente entre los 2 a 6 años de vida se observa un caminar «torpe» y caídas frecuentes.
3. El trastorno se caracteriza por una debilidad de predominio proximal más acentuada en las extremidades inferiores que en las superiores.
4. Los niños están confinados a una silla de ruedas antes de los 12 años.
5. En las fases tardías de la enfermedad, pueden aparecer arritmias e insuficiencia cardíaca congestiva.
6. El músculo liso también está afectado y los pacientes pueden presentar gastroparesia y seudoobstrucción intestinal.
7. El SNC también está afectado en la DMD, y el coeficiente intelectual de los niños afectados presenta una desviación estándar por debajo de la media normal.
8. La DMB tiene una evolución más leve y los pacientes conservan la capacidad de caminar después de los 15 años, que pierden como término medio en la cuarta década de vida.
9. En algunos pacientes con DMB, los síntomas iniciales son sólo mialgias, mioglobinuria, miocardiopatía e hipercreatininemia asintomática.

Datos de laboratorio

1. La concentración sérica de CK está muy elevada (hasta 50 a 100 veces por encima de la cifra normal, o más).
2. Las personas con DMB que sólo padecen mialgias de esfuerzo pueden tener una concentración sérica de CK sólo algo elevada (tres veces por encima de la cifra normal).

Histopatología

1. La biopsia de músculo revela indicios de degeneración y regeneración de las fibras musculares. Existe una variación considerable del tamaño de las fibras, con fibras hipertróficas e hipercontraídas dispersas además de fibras pequeñas y redondas en fase de regeneración. Hay una mayor cantidad de tejido conjuntivo del endomisio y el perimisio.
2. La inmunohistoquímica muestra ausencia de tinción de la distrofina en la membrana muscular en la mayoría de los casos de DMD, pero puede ser normal o poner de manifiesto una tinción sólo reducida de la distrofina en la DMB. Puede ser evidente un patrón de tinción en mosaico en las mujeres portadoras que manifiestan la enfermedad.
3. El análisis de inmunotransferencia del tejido muscular evalúa la cantidad y el tamaño de la distrofina presente. En la DMD, hay una notable reducción de la distrofina (habitualmente menos del 3 % de la cifra normal). En la DMB, el análisis de inmunotransferencia revela una cantidad o un tamaño anómalos de la distrofina en un grado menor que el observado en la DMD.

Tratamiento

1. Corticoesteroides.
   a. La prednisona (0,75 mg/kg y día) es eficaz para mejorar la fuerza y la función, que alcanzan el punto máximo a los 3 meses, y el posterior enlentecimiento del ritmo de deterioro en los niños con DMD. Los efectos beneficiosos se observan ya a los 10 días y se mantienen durante como mínimo 3 años. Las dosis más bajas de prednisona (menos de 0,75 mg/kg y día) no son tan eficaces.
   b. Por desgracia, la prednisona en altas dosis se asocia a efectos secundarios importantes, entre ellos aumento de peso, retraso del crecimiento, aspecto cushingoide, hirsutismo, irritabilidad e hiperactividad. Además, también se asocia a un mayor riesgo de infecciones, formación de cataratas, hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, osteoporosis y osteonecrosis.
   c. Una vez que el niño está confinado a una silla de ruedas, se reducen progresivamente la dosis de prednisona.
   d. Un análogo de la prednisona, el deflazacort (que todavía no está aprobado por la FDA en Estados Unidos), se ha estudiado en algunos ensayos clínicos. En dosis de 0,9-1,2 (mg/kg)/día puede ser tan eficaz como la prednisona en dosis de 0,75 (mg/kg)/día y estar asociado a un menor número de efectos secundarios.
   e. Con frecuencia, en las personas con DMD o DMB se receta monohidrato de creatina (5-10 g/día). El aporte complementario de creatina puede incrementar el aporte muscular de fosfocreatina y la resíntesis de ATP; no obstante, faltan ensayos clínicos amplios que demuestren su eficacia.
2. Tratamiento complementario.
   a. En el mejor tratamiento deben participar neurólogos, fisiatras, fisioterapeutas,

ergoterapeutas, logopedas, terapeutas de la respiración, dietistas, psicólogos y consejeros genéticos para evaluar todas las necesidades de cada paciente.

b. La fisioterapia es un componente fundamental del tratamiento de los pacientes con distrofia muscular. En las fases iniciales de la enfermedad se producen contracturas, especialmente en el tendón de Aquiles, el tracto iliotibial y la cadera; por tanto, también hay que iniciar estiramientos pronto (es decir, entre los 3-4 años de edad).

3. Tratamiento ortopédico.

a. El uso apropiado de los dispositivos ortopédicos puede retrasar la necesidad de una silla de ruedas en unos 2 años.

b. Uno de los principales factores responsables de que el niño no pueda mantenerse de pie o caminar es la debilidad de los cuádriceps. La adición de un dispositivo ortopédico largo de pierna (ortesis de rodilla-pie) puede estabilizar la rodilla e impedir que se flexione. Los niños caminarán con las piernas rígidas, pero no tendrán el problema de las caídas que tenían antes. Generalmente, los niños están listos para recibir tratamiento ortopédico cuando ya no pueden subir escaleras, tienen muchas dificultades para levantarse del suelo y se caen muchas veces al día.

c. Una ortesis ligera de rodilla-pie de plástico puede tener alguna ventaja, pero es difícil mantener el pie recto con este tipo de dispositivo, mientras que la bota de caña alta combinada con el dispositivo ortopédico doble vertical proporciona una estabilidad excelente. A menudo, la decisión entre el plástico o el metal se reduce a la preferencia personal del paciente y el médico.

d. Es importante colocar una férula nocturna a una edad temprana para mantener los pies en ángulo recto respecto a las piernas. Casi nunca se observan contracturas de tobillo en los pacientes que utilizan estas férulas a conciencia.

4. Cirugía.

a. Con frecuencia, la cirugía reparadora de la pierna acompaña al tratamiento ortopédico para mantener la pierna extendida y evitar contracturas del tracto iliotibial, los flexores de la cadera y la rodilla, y los dorsiflexores del tobillo.

b. Una manera sencilla de mantener la función en las piernas con contracturas que empiezan en el tracto iliotibial, los flexores de la cadera y los flexores de la rodilla consiste en realizar tenotomías percutáneas del tendón de Aquiles, los flexores de la rodilla, los flexores de la cadera y el tracto iliotibial. A menudo, esta intervención permite que el niño que depende cada vez más de la silla de ruedas pueda volver a caminar.

c. La escoliosis es una complicación generalizada de la DMD y se traduce en dolor, lesiones poco estéticas y quizá afectación respiratoria. La artrodesis se considera en los niños que tienen 35° o más de escoliosis y unas molestias considerables. Lo ideal es que la CVF sea superior al 35 % para reducir al mínimo el riesgo de la cirugía. Parece que la calidad de vida mejora tras la estabilización de la

columna vertebral; no obstante, la cirugía de la escoliosis no parece mejorar la función respiratoria.

5. Insuficiencia ventilatoria.

a. La mayoría de las personas con DMD muere como consecuencia de insuficiencia respiratoria; por tanto, es importante evaluar los signos o síntomas de deterioro respiratorio durante cada consulta clínica.

b. A los pacientes con una CVF inferior al 50 % o los que tienen disfunción respiratoria sintomática se les ofrece apoyo ventilatorio no invasivo, normalmente BiPAP.

c. Las presiones inspiratoria y espiratoria se ajustan al alivio sintomático y la tolerabilidad del paciente.

d. Según la experiencia del autor, sólo unos pocos pacientes quieren una traqueotomía y ventilación mecánica. No obstante, es una decisión personal que debe tomar el paciente. La traqueotomía debe ofrecerse a los pacientes junto con orientación realista acerca de lo que supone para él y para la familia.

6. Consejo genético.

a. Las hijas de varones con DMB (normalmente los varones con DMD son estériles) y las madres de hijos afectados que también tienen antecedentes familiares de DMD o DMB son portadoras estrictas del gen de la distrofina mutado.

b. Las madres y las hermanas de pacientes aislados con DMD o DMB corren el riesgo de ser portadoras.

c. Es imprescindible determinar si las mujeres «con riesgo» son portadoras o no a efectos del consejo genético (v. a continuación). Existe una probabilidad del 50 % de que los varones nacidos de madres portadoras hereden la enfermedad, mientras que el 50 % de las hijas será portadora.

d. Las mujeres portadoras suelen ser asintomáticas, pero las distrofinopatías se manifiestan clínicamente en las mujeres sólo de forma excepcional. Alrededor del 8 % de las portadoras de DMD tendrá debilidad muscular leve.

e. La concentración sérica de CK puede estar elevada en las mujeres portadoras en los primeros años de vida. No obstante, una concentración sérica normal de CK no descarta que la mujer sea portadora. En menos del 50 % de las portadoras estrictas se identifican unas concentraciones séricas elevadas de CK y el índice de falsos positivos es del 2,5 %.

f. El método más fiable para detectar si una persona es portadora es el análisis de ADN.

1) En primer lugar, hay que evaluar a los familiares masculinos afectados en busca de mutaciones en el gen de la distrofina. La detección de una mutación en este tipo de pacientes con DMD facilita mucho la detección del estado de portador en los familiares femeninos con riesgo y permite la posterior detección prenatal en

los fetos con riesgo. Si se demuestra la presencia de una mutación en un familiar masculino afectado, pueden realizarse las pruebas de detección en las mujeres con riesgo en busca de la misma mutación.

2) El estado de portador de la madre de un caso esporádico de DMD debe interpretarse con precaución debido a la posibilidad de mosaicismo germinal. En un mosaico germinal, la mutación afecta sólo a un porcentaje de las células germinales (es decir, ovocitos), pero no está presente en los leucocitos en que se lleva a cabo el análisis de ADN. Un hijo afectado puede tener una mutación identificable en el análisis de ADN, mientras que la madre podría no tener ninguna mutación demostrable en los leucocitos, pero aun así ser portadora. El índice de recidiva en los portadores de la estirpe germinal se desconoce y depende del número de ovocitos mutados, pero se ha calculado que puede alcanzar hasta el 14 %.

g. El diagnóstico prenatal puede realizarse mediante el análisis de ADN de las vellosidades coriónicas o las células del líquido amniótico cuando hay una mutación identificable en la familia.

h. Cuando las mutaciones no son evidentes en los casos afectados de DMD, la detección de portadores depende del análisis de ligamiento (que es menos fiable) de muchos miembros de la familia mediante polimorfismos de la longitud de los fragmentos de restricción.

DISTROFIA MUSCULAR DE CINTURAS

Introducción

1. Las distrofias musculares de cinturas (LGMD) son un grupo heterogéneo de enfermedades clínicamente parecidas a las distrofinopatías excepto por el hecho de que aparecen por igual en varones y mujeres (tabla 9-2).
2. La incidencia y la prevalencia comunicadas de las LGMD son de aproximadamente 6,5 casos por cada 100 000 recién nacidos vivos y 2 casos por cada 100 000 habitantes, respectivamente.

TABLA 9-2 **Clasificación genética de las distrofias musculares**

Enfermedad	Herencia	Cromosoma	Proteína afectada
Distrofias ligadas al cromosoma X			
Duchenne/Becker	LX	Xp21	Distrofina
Emery-Dreifuss X1	LX	Xq28	Emerina
Emery-Dreifuss 2	LX	Xq26	Proteína 1 de cuatro dominios y medio LIM (FHL1)
Distrofias de cinturas (LGMD)			
LGMD 1A	AD	5q22.3-31.3	Miotilina
LGMD 1B	AD	1q11-21	Lamina A y C
LGMD 1C	AD	3p25	Caveolina 3
LGMD 1D	AD	6q23	?
LGMD 1E	AD	7q	?
LGMD 2A	AR	15q15.1-21.1	Calpaína 3
LGMD 2B	AR	2p13	Disferlina
LGMD 2C	AR	13q12	γ-sarcoglucano
LGMD 2D	AR	17q12-21.3	α-sarcoglucano
LGMD 2E	AR	4q12	β-sarcoglucano
LGMD 2F	AR	5q33-34	δ-sarcoglucano
LGMD 2G	AR	17q11-12	Teletonina
LGMD 2H	AR	9q31-33	E3-ubiquitina ligasa (TRIM 32)
LGMD 2I	AR	19q13	Proteína relacionada con la fukutina (FKRP)
LGMD 2J	AR	2q31	Titina
LGMD 2K	AR	9q31	POMT1
LGMD 2L	AR	11p13.4	Anoctamina 5
LGMD 2M	AR	9q31-33	Fukutina
LGMD 2N	AR	14q24	POMT2
LGMD 2O	AR	1p32	POMGnT1
Distrofias musculares congénitas (DMC)			
MDC 1A	AR	6q22-23	Cadena de la laminina-α-2
MDC 1C	AR	19q13	FKRP
MDC 1D	AR	22q12.3-q13.1	LARGE
Merosina + DMC	AR	12q13	Integrina α-7
DMC de Fukuyama	AR	9q31-33	Fukutina
DMC de Walker-Warburg	AR	9q31	POMT1
DMC músculo-ojo-cerebro	AR	1p32	POMGnT1
Síndrome de la columna vertebral rígida	AR	1p35-36	Selenoproteína N1
Ullrich/Bethlem	AR/AD	21q22.3 y 2q37	Col 6A1, 6A2, 6A3

Distrofias/miopatías distales			
Welander	AD	2p13	?
Udd	AD	2q31	Titina
Markesbery-Griggs	AD	10q22.3-23.2	ZASP
Nonaka	AR	9p1-q1	GNE
Miyoshi	AR	2p13	Disferlina
Laing	AD	14q11	MyHC 7
Otras distrofias			
Facio-escápulo-humeral	AD	4q35	?
Escapuloperoneal	AD	2q35	Desmina
	XR	Xq26.3	FHL1
Oculofaríngea	AD	14q11.2-13	PABP2
Distrofia miotónica 1	AD	19q13.3	DMPK
Distrofia miotónica 2	AD	3q21	ZNF9
DMED3	AD	6q24	Nesprina 1
DMED4	AD	14q23	Nesprina 2
Miopatía miofibrilar	AD	5q22.3-31.3	Miotilina
	AD	10q22.3-23.2	ZASP
	AD	7q32.1	Filamina-c
	AD	11q21-23	αB-cristalina
	AD/AR	2q35	Desmina
	AR	1p36	Selenoproteína N1
	AD	10q25	Bag3
MCI hereditarias			
MCI hereditaria AR	AR	9p1-q1	GNE
MCI-H con DFT y enfermedad de Paget	AD	9p13-p12	VCP
MCI-H 3	AD	17.p13.1	MyHC IIa

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; Col, colágeno; DFT, demencia frontotemporal; DMED, distrofia muscular de Emery-Dreifuss; GNE, UDP-*N*-acetilglucosamina-2-epimerasa/*N*-acetilmanosamina cinasa; LX, ligada al cromosoma X; MCI, miopatía por cuerpos de inclusión; MCI-H, miopatía por cuerpos de inclusión hereditaria; MyHC, cadena pesada de la miosina; POMGnT1, proteína *O*-manosa, β-1,2-*N*-acetilglucosaminiltransferasa; *POMT,* gen de la proteína *O*-manosiltransferasa; VCP, proteína que contiene valosina; ZASP, proteína de la banda Z producida por empalme alternativo que contiene el motivo PDZ.

3. Estos trastornos se heredan de forma autosómica recesiva o, menos frecuentemente, autosómica dominante. Las LGMD autosómicas dominantes se clasifican como tipo 1 (p. ej., LGMD-1), mientras que las formas recesivas se clasifican como tipo 2 (p. ej., LGMD-2). Estos trastornos se han subdividido alfabéticamente conforme se han ido diferenciando genotipos (p. ej., LGMD-2A, LGMD-2B).

Fisiopatología

Se han descrito mutaciones en distintos genes que codifican proteínas sarcolémicas, sarcoméricas y estructurales del núcleo, además de enzimas.

Pronóstico

El pronóstico es parecido al de la DMD y la DMB.

Diagnóstico

1. La enfermedad puede manifestarse con una debilidad grave que aparece en los

primeros años de la infancia y es parecida a la DMD o con un fenotipo más benigno parecido a la DMB.

2. En buena parte, el cuadro clínico, las características analíticas y las características histopatológicas de las LGMD son inespecíficas.
3. La concentración sérica de CK está elevada.
4. Las biopsias de músculo muestran signos de distrofia parecidos a los que se describen en la DMD y la DMB.
5. La inmunohistoquímica y la inmunotransferencia muestran una distrofina normal. Para el diagnóstico en algunos subtipos de LGMD puede realizarse la inmunotinción para los sarcoglucanos, el α-distroglucano, la merosina, la disferlina, la caveolina 3 y la miotilina. La inmunotransferencia puede mostrar una reducción de la disferlina en el músculo o los monocitos periféricos. También puede revelar una reducción de la calpaína 3 en el músculo, pero puesto que ésta puede disminuir de manera secundaria en otras distrofias (p. ej., disferlinopatía), la confirmación del diagnóstico exige pruebas genéticas.
6. Hay pruebas genéticas disponibles para muchos tipos de LGMD (v. www.genetests.com para obtener un listado de los laboratorios que ofrecen pruebas genéticas).

Tratamiento

1. El tratamiento es, en buena parte, complementario y parecido al de la DMD y la DMB.
2. La fisioterapia y la ergoterapia son importantes para evitar las contracturas y mejorar la función.
3. No se sabe si los corticoesteroides pueden mejorar la fuerza y retrasar la evolución, de modo parecido a lo que se observa en la DMD, aunque algunos pacientes con LGMD refieren un efecto beneficioso con este tipo de tratamiento.
4. Se ha comunicado una mejora moderada de la fuerza en un número reducido de pacientes con LGMD tratados con tandas cortas de monohidrato de creatina (5-10 g/día).

DISTROFIA MUSCULAR CONGÉNITA

Introducción

Las distrofias musculares congénitas (DMC) son un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios autosómicos recesivos que se caracterizan por la aparición perinatal de hipotonía con debilidad proximal y contracturas articulares que afectan a los codos, caderas, rodillas y tobillos (artrogriposis) (v. tabla 9-2).

Fisiopatología

Se han identificado mutaciones en varios genes (tabla 9-2). Parece que estas mutaciones afectan a la capacidad de las proteínas sarcolémicas para unirse a la matriz extracelular.

Pronóstico

El pronóstico de la DMC clásica con insuficiencia de merosina, la DMC de tipo Fukuyama, la DMC de Walker-Warburg y la DMC de Santavuori es bastante malo, y la muerte sobreviene en los primeros años de la infancia. Algunos pacientes que tienen sólo insuficiencia parcial de merosina y los que tienen las DMC clásicas con merosina normal pueden vivir hasta la edad adulta y manifestar fenotipos leves parecidos a la DMB.

Diagnóstico

1. Las DMC se clasifican según el cuadro clínico, las características oftalmológicas y los datos radiológicos y anatomopatológicos.
2. Las principales categorías de DMC son:
   - **a.** Tipo clásico u occidental.
   - **b.** Tipo Fukuyama, que se caracteriza por la presencia de defectos en la migración neuronal (es decir, polimicrogiria) con retraso mental grave, crisis epilépticas y deterioro progresivo.
   - **c.** Síndrome de Walker-Warburg o displasia oculocerebral.
   - **d.** Enfermedad de Santavuori o músculo-ojo-cerebro.
3. La concentración sérica de CK está elevada.
4. La EMG y los ECN son miopáticos. En las merosinopatías, puede observarse un enlentecimiento leve de la conducción nerviosa motora y sensitiva.
5. La RM cerebral muestra alteraciones de la migración en las DMC de tipo Fukuyama, de Walker-Warburg y de tipo Santavuori e indicios de hipomielinización cerebral en la DMC con insuficiencia de merosina.

6. Las biopsias de músculo muestran un aspecto distrófico. En la DMC con insuficiencia de merosina no hay inmunotinción de la merosina. En los pacientes con mutaciones que afectan a la proteína relacionada con la fukutina (FKRP), la fukutina, la proteína *O*-manosa β-1,2-*N*-acetilglucosaminiltransferasa (POMGnT1) y al gen de la proteína *O*-manosiltransferasa 1 *(POMT1)*, la inmunotinción de la merosina y el α-distroglucano es menor.

7. Hay pruebas genéticas disponibles (v. www.genetest.com).

Tratamiento

1. El tratamiento de las distrofias congénitas es complementario.

2. La fisioterapia es importante para evitar las contracturas.

3. Se utilizan antiepilépticos para controlar las crisis.

DISTROFIA MUSCULAR FACIOESCAPULAR

Introducción

1. La incidencia de la distrofia muscular facioescapular (DMFE) se aproxima a 4 casos por millón, con una prevalencia de alrededor de 50 casos por millón.
2. La enfermedad se hereda de forma autosómica dominante. No obstante, el grado de penetrancia de los signos es variable dentro de las familias.

Fisiopatología

1. La DMFE es un trastorno autosómico dominante ligado a la región telomérica del cromosoma 4q35.
2. El gen todavía no se ha aislado, pero en la mayoría de los pacientes con DMFE hay un polimorfismo EcoRI en esta región del cromosoma 4q35, como se ha observado antes.
3. Este polimorfismo EcoRI es variable en cuanto a tamaño, pero es más pequeño que el normal (DMFE, 10 a 30 kb; normal, de 50 a 300 kb).
4. El resultado de la mutación es que el gen se encuentra más cerca del telómero, lo que puede provocar una alteración de la trascripción de los genes próximos.

Pronóstico

1. Algunos pacientes con DMFE sufren una reagudización tardía de la debilidad muscular. Pueden presentar debilidad sólo leve durante años, seguida de un aumento notable de la debilidad en la distribución habitual durante varios años.
2. Aproximadamente el 20 % de los pacientes con DMFE necesitará finalmente una silla de ruedas.
3. Por lo general la DMFE se asocia a una esperanza de vida normal.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. La media de edad de aparición de la enfermedad es entre los 3 y los 44 años, aunque se ha descrito la aparición incluso a los 75 años.
2. Habitualmente, al principio de la enfermedad se ven afectados los músculos de la expresión facial. Los pacientes no pueden cerrar completamente los ojos contra una resistencia y duermen con los párpados semiabiertos.

3. La debilidad de los músculos estabilizadores de la escápula lleva a la rotación ascendente y lateral de la clavícula con escápula alada. También hay una debilidad y atrofia considerables del bíceps y el tríceps braquiales, con un volumen relativamente normal de los músculos del antebrazo, lo que produce los denominados «brazos de Popeye». Los extensores de la muñeca están más débiles que los flexores de la muñeca. El aspecto característico de la cara y la parte superior del torso dio lugar a la denominación de DMFE.
4. En algunos pacientes con DMFE, el único síntoma inicial es la escápula alada.
5. El tibial anterior es el primer músculo de la extremidad inferior en manifestar debilidad y, a veces, el síntoma inicial es el pie caído.
6. La afectación muscular puede avanzar hasta los músculos de la cadera, lo que da lugar a postura hiperlordótica y marcha de pato. Al igual que en la cara, la debilidad de los brazos y las piernas a menudo es asimétrica.
7. La debilidad puede ser sorprendentemente asimétrica en la cara y las extremidades.
8. En casos excepcionales, la enfermedad puede manifestarse de manera parecida a una LGMD con conservación de los músculos faciales.
9. Puede aparecer debilidad de los músculos respiratorios.

Datos de laboratorio

1. La concentración sérica de CK puede estar sólo de leve a moderadamente elevada o puede ser normal en algunas personas.
2. Es importante realizar pruebas de la función pulmonar para comprobar si hay afectación de los músculos respiratorios.
3. Hay pruebas genéticas disponibles para confirmar el diagnóstico.

Tratamiento

1. Se ha comunicado una mejora moderada de la fuerza en un pequeño número de pacientes con DMFE tratados con tandas cortas de monohidrato de creatina (5-10 g/día).
2. El tratamiento es, en buena parte, complementario, con fisioterapia para reducir las contracturas.
3. Si el paciente no puede levantar los brazos por encima de la cabeza debido a la ausencia de fijación escapular, la estabilización quirúrgica de la escápula al tórax puede ser beneficiosa y aumentar la amplitud de movimiento y la función del brazo. Esta estrategia se reserva para los pacientes que pueden caminar.
4. Los pacientes con debilidad grave del bíceps, tríceps y el antebrazo pueden beneficiarse de una ortesis de antebrazo o de un brazo articulado.
5. Las ortesis de tobillo-pie son útiles para los pacientes con pie caído como

consecuencia de la debilidad de los músculos tibial anterior y peroneo.

6. La trasposición quirúrgica del tendón del tibial posterior al dorso del pie es especialmente útil en los pacientes que presentan una acentuada torsión hacia adentro del pie al caminar.
7. En los pacientes con debilidad de los músculos respiratorios puede utilizarse la BiPAP (v. apartado sobre «Distrofia muscular de Duchenne y Becker»).

DISTROFIA MUSCULAR DE EMERY-DREIFUSS

Introducción

1. La distrofia muscular de Emery-Dreifuss (DMED) se caracteriza por la tríada de:
   a. Contracturas tempranas del tendón de Aquiles, el codo y los músculos cervicales posteriores.
   b. Atrofia y debilidad muscular de evolución lenta con una distribución predominantemente humeral y peronea en las fases iniciales.
   c. Miocardiopatía con defectos de la conducción.
2. Son evidentes contracturas importantes antes de la aparición de una debilidad considerable.

Fisiopatología

1. El tipo más frecuente de DMED está ligado al cromosoma X, pero existen otros genotipos que pueden provocar el fenotipo de la DMED.
   a. La DMED ligada al cromosoma X está causada por mutaciones en un gen *(STA)* situado en el cromosoma Xq28, que codifica la proteína emerina.
   b. Normalmente, la DMED autosómica dominante (también conocida como LGMD-1A) está causada por mutaciones en el gen de la lamina A/C.
   c. Recientemente se ha comunicado que otros tipos de DMED autosómica dominante están causados por mutaciones en los genes que codifican la nesprina 1 y la nesprina 2.
2. La emerina, la lamina A/C y la nesprina 1 y nesprina 2 son proteínas de la membrana nuclear que se expresan en las fibras del músculo esquelético, cardíaco y liso, además de en las células cutáneas.
3. Las mutaciones en estos genes se traducen en la desorganización de la lámina nuclear y la heterocromatina.

Pronóstico

1. El trastorno es de evolución lenta e incluso los pacientes con afectación grave normalmente pueden caminar hasta la tercera década de vida.
2. Aparecen alteraciones cardíacas potencialmente mortales hacia el final de la segunda o el principio de la tercera década de la vida. Los defectos de la conducción van desde el bloqueo auriculoventricular de primer grado hasta el bloqueo cardíaco completo.
3. Aunque las mujeres portadoras que tienen mutaciones en el gen de la emerina no

suelen manifestar debilidad ni contracturas musculares, pueden presentar cardiopatía.

4. En los pacientes con mutaciones en el gen de la lamina A/C, el síntoma inicial puede ser únicamente una miocardiopatía, y estos pacientes es posible que representen el tipo más frecuente de miocardiopatía hereditaria.

Diagnóstico

Cuadro clínico

El cuadro clínico es el que se ha indicado en el apartado de introducción.

Datos de laboratorio

1. La concentración sérica de CK es normal o sólo está de ligera o moderadamente elevada.
2. Con frecuencia, el electrocardiograma (ECG) revela bradicardia sinusal, prolongación del intervalo PR o un grado más grave de bloqueo de la conducción.
3. Hay pruebas genéticas disponibles.

Histopatología

1. Las biopsias de músculo revelan patrones miopáticos distróficos a inespecíficos.
2. Las biopsias de músculo y de piel revelan ausencia de emerina en la membrana nuclear en las personas con DMED ligada al cromosoma X.

Tratamiento

1. Es importante monitorizar la función cardíaca debido al riesgo de arritmias y muerte súbita.
2. Anualmente, se suele realizar un ECG a todos los pacientes (además de en las posibles mujeres portadoras) e interconsultas de cardiología para aquellos con anomalías importantes.
3. Los pacientes pueden necesitar un marcapasos/desfibrilador y algunos autores incluso han recomendado la implantación profiláctica de estos dispositivos.
4. Están indicados estiramientos para reducir al mínimo las contracciones.
5. Por lo demás, no existe ningún tratamiento farmacológico específico.

DISTROFIA MUSCULAR OCULOFARÍNGEA

Introducción

1. La distrofia muscular oculofaríngea (DMOF) se hereda de forma autosómica dominante y suele manifestarse entre la cuarta y la sexta década de vida.
2. La incidencia es mayor en los canadienses de origen francés y en algunas personas de origen hispano, que pueden compartir una herencia común del País Vasco francés y español.

Fisiopatología

1. La DMOF está causada por mutaciones que afectan a expansiones de una repetición corta de GCG en el gen de la proteína de unión a la cola de poli(A)-2 *(PABP2)* del cromosoma 14q11.
2. Normalmente hay seis repeticiones que codifican un tramo de polialanina en el extremo N de la proteína. Alrededor del 2 % de la población tiene un polimorfismo con siete repeticiones de GCG.
3. En la DMOF hay una expansión de 8 a 13 repeticiones.
4. Se desconoce la función de *PABP2* y cómo la mutación en el gen lleva a degeneración muscular.

Pronóstico

La aparición tardía de la enfermedad en la mayoría de los pacientes, unida a una evolución lenta, no suele alterar la esperanza de vida del paciente a condición de que se busque atención médica adecuada en relación con el aspecto nutricional de la enfermedad.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. En la mayoría de los pacientes, el síntoma inicial es la ptosis bilateral. Hasta el 25 % presenta inicialmente disfagia.
2. Alrededor del 50 % de los pacientes sufren afectación de los músculos extraoculares, pero la diplopía no es un síntoma frecuente.
3. En algunos pacientes puede detectarse debilidad leve del cuello y las extremidades proximales.

Datos de laboratorio

1. La concentración de CK es normal o sólo está ligeramente elevada.
2. El diagnóstico puede confirmarse mediante pruebas genéticas.

Tratamiento

1. Para tratar la ptosis pueden utilizarse gafas con soportes palpebrales o incluso colocar esparadrapo en los párpados para mantenerlos abiertos.
2. También puede practicarse cirugía de la ptosis si el músculo orbicular del ojo es lo suficientemente fuerte como para permitir el cierre completo de los párpados después de la operación.
3. Hay que realizar estudios de la deglución para definir el grado de discinesia faríngea y esofágica.
4. Los pacientes con disfagia grave pueden beneficiarse de una miotomía cricofaríngea.
5. Algunos pacientes necesitarán la colocación de un tubo de gastrostomía endoscópica percutánea (GEP) como consecuencia de la disfagia grave.

DISTROFIA MIOTÓNICA DE TIPO 1

Introducción

1. La distrofia miotónica de tipo 1 (DM1) se hereda de forma autosómica dominante.
2. La incidencia de este trastorno es de 13,5 casos por cada 100 000 partos de recién nacidos vivos y la prevalencia es de 3 a 5 casos por cada 100 000.
3. La DM1 puede aparecer a cualquier edad; cuando aparece en la lactancia se conoce como distrofia miotónica congénita.

Fisiopatología

1. La DM1 está causada por la expansión de una repetición polimórfica inestable de tres nucleótidos, citosina-timina-guanina (CTG), en la región 3' no traducida del gen de la miotonina (una proteína cinasa) en el cromosoma 19q13.2.
2. La retención nuclear de las repeticiones de CTG expandidas que contienen ARN mensajero (ARNm) mutante provoca el secuestro de proteínas de unión de ARN, que altera la transcripción y el empalme normales de otros ARNm, lo que lleva a una traducción anómala de muchas proteínas diferentes.

Pronóstico

1. La gravedad de la DM1 se relaciona directamente con el tamaño de la repetición de CTG.
2. El tamaño de la repetición es inestable y habitualmente se expande de una generación a la siguiente, lo que explica los fenómenos de anticipación (es decir, una presentación más temprana y una enfermedad más grave en cada generación).
3. La esperanza de vida está reducida. El aumento de la mortalidad refleja la muerte por debilidad respiratoria y miocardiopatía asociadas.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. Se caracteriza por alopecia frontal, cataratas subescapulares posteriores, ptosis y atrofia progresiva de los músculos facial y masetero/temporal.
2. La debilidad de las extremidades aparece distalmente y evoluciona más bien lentamente hasta afectar a los músculos proximales.

3. La miotonía es más importante en las manos.
4. Los músculos lisos del tubo digestivo también están afectados, lo que lleva a disfagia y seudobstrucción crónica.
5. La afectación del diafragma y los músculos intercostales es frecuente y lleva a hipoventilación alveolar.
6. La disminución del impulso central contribuye al aumento de la hipoventilación, lo que lleva a síntomas indicativos de apnea del sueño: despertares nocturnos frecuentes, hipersomnia diurna y cefaleas matinales.
7. Las alteraciones cardíacas son frecuentes y un 90 % de los pacientes presenta defectos de la conducción en el ECG.
8. La muerte súbita cardíaca debida a arritmia está bien documentada; no obstante, la gravedad de la miocardiopatía no se correlaciona necesariamente con la gravedad de la debilidad muscular.
9. El deterioro cognitivo, sobre todo de la memoria y la orientación espacial, puede ser evidente, aunque no es tan grave en los casos de aparición en la edad adulta como en el tipo congénito del trastorno.

Datos de laboratorio

1. La concentración sérica de CK puede ser normal o estar ligeramente elevada.
2. Las pruebas genéticas pueden confirmar el diagnóstico del trastorno.
3. La EMG muestra descargas miotónicas.

Tratamiento

1. No hay ningún tratamiento disponible que haya demostrado claramente que mejore la fuerza muscular.
2. Excepcionalmente, la miotonía justifica el tratamiento. De hecho, algunos fármacos que mejoran la miotonía (es decir, la quinina, la procainamida y la tocainida) pueden potenciar las arritmias cardíacas y deben evitarse.
3. Si la miotonía es lo suficientemente grave como para que el tratamiento sea necesario, puede probarse la fenitoína en dosis de 100-300 mg/día o la mexiletina en dosis de 150-300 mg 3 veces/día.
4. Realizar ECG anuales en busca de indicios de defectos de la conducción/arritmias e insuficiencia cardíaca derecha debida a hipertensión pulmonar.
5. En los pacientes con alteraciones ECG importantes se solicita una interconsulta de cardiología, un estudio con Holter de 24 h y ecocardiografías.
6. Algunos pacientes al final necesitarán fármacos antiarrítmicos o la implantación de un marcapasos.
7. Los pacientes con distrofia miotónica tienen riesgo de padecer las complicaciones

pulmonares y cardíacas derivadas de la anestesia general y los bloqueantes neuromusculares.

8. Se realizan pruebas de la función pulmonar sistemáticamente.

9. Realizar una polisomnografía nocturna en los pacientes con signos y síntomas de cardiopatía pulmonar o apnea del sueño.

10. Los pacientes con apnea del sueño o hipoventilación importante pueden obtener beneficios del apoyo ventilatorio no invasivo con BiPAP.

11. Se ha demostrado que el modafinilo en dosis de 200-400 mg/día mejora la hipersomnia.

12. Algunos pacientes necesitan la extirpación de las cataratas.

13. En los pacientes con pie caído está indicada la colocación de un dispositivo ortopédico en el tobillo para ayudarles a caminar.

14. Consejo genético.

- **a.** Los pacientes tienen que saber que el riesgo de transmitir la enfermedad a sus hijos es del 50 % con cada embarazo.
- **b.** En general, la gravedad de la enfermedad empeora de una generación a la siguiente, especialmente en los hijos de madres con DM1.
- **c.** El diagnóstico prenatal es posible mediante amniocentesis o biopsia de corion.

DISTROFIA MIOTÓNICA DE TIPO 2 O MIOPATÍA MIOTÓNICA PROXIMAL

Introducción

1. La distrofia miotónica de tipo 2 (DM2) o miopatía miotónica proximal es un trastorno multiorgánico autosómico dominante que se caracteriza por debilidad muscular proximal, miotonía, mialgias y cataratas.
2. Algunos pacientes presentan unas características casi idénticas a las de la DM1.

Fisiopatología

1. La DM2 está causada por mutaciones en el gen que codifica el dedo de cinc 9 *(ZNF9)* situado en el cromosoma 3q21.
2. Las mutaciones son repeticiones CCTG expandidas en el intrón 1.
3. Al igual que sucede con la DM1, esta repetición expandida probablemente lleva a la expresión de un pre-ARNm tóxico que secuestra proteínas de unión de ARN, lo que altera el empalme de otras especies de ARNm, incluidos los canales iónicos.

Pronóstico

La mayoría de los pacientes presenta debilidad proximal de evolución lenta.

Diagnóstico

1. El cuadro clínico es parecido al de la DM1, pero la debilidad es mucho menos grave y afecta predominantemente a los músculos proximales, y los pacientes con miopatía miotónica proximal refieren con mayor frecuencia rigidez y dolor muscular.
2. La afectación cardíaca también es mucho menos frecuente.
3. La enfermedad aparece a mitad o a finales de la edad adulta.
4. La concentración sérica de CK está ligeramente elevada.
5. La EMG muestra descargas miotónicas.
6. Hay pruebas genéticas disponibles para confirmar el diagnóstico.

Tratamiento

1. El tratamiento es parecido al que se ha descrito en el apartado sobre la DM1, aunque las complicaciones cardíacas y pulmonares son menos frecuentes.
2. Consejo genético.

MIOTONÍA CONGÉNITA

Introducción

Existe una forma autosómica dominante (enfermedad de Thomsen) y una forma autosómica recesiva (enfermedad de Becker) de miotonía congénita.

Fisiopatología

Tanto la forma autosómica dominante como la forma autosómica recesiva de miotonía congénita están causadas por mutaciones en el gen del canal de cloro *(CLCN1)* muscular situado en el cromosoma 7q35.

Pronóstico

La esperanza de vida no se ve afectada negativamente.

Diagnóstico

1. Miotonía congénita autosómica dominante.
- **a.** Hay una rigidez muscular que suele manifestarse en la primera infancia.
- **b.** Los pacientes presentan hipertrofia muscular generalizada que lleva a un físico hercúleo.
- **c.** Son evidentes la miotonía de acción y por percusión.
- **d.** Generalmente los pacientes no están débiles.
- **e.** La concentración sérica de CK es normal o sólo está ligeramente elevada.
- **f.** La EMG muestra descargas miotónicas.

2. Miotonía congénita autosómica recesiva
- **a.** La gravedad de la miotonía es peor en la forma recesiva y aumenta gradualmente durante las dos primeras décadas de vida.
- **b.** Los pacientes presentan debilidad muscular proximal.
- **c.** Son evidentes la miotonía de acción y por percusión.
- **d.** Generalmente los pacientes no están débiles.
- **e.** Normalmente, la concentración sérica de CK es de dos a cuatro veces la concentración normal.
- **f.** La EMG muestra descargas miotónicas. Puede que sean evidentes las posdescargas en los ECN. El ECN durante el ejercicio breve puede ser anormal.

Tratamiento

1. La mayoría de los pacientes con miotonía congénita no necesita tratamiento farmacológico.
2. Cuando la miotonía es grave y limita la función, pueden ser beneficiosos fármacos antiarrítmicos y antiepilépticos, que interfieren en el canal de sodio muscular.
3. Se recomienda iniciar el tratamiento con mexiletina 150 mg/día y aumentar la dosis gradualmente según se tolere y sea necesario para controlar los síntomas hasta un máximo de 300 mg 3 veces/día. Los principales efectos secundarios de la mexiletina son un ligero aturdimiento, diarrea y dispepsia.
4. Si la mexiletina es ineficaz, el siguiente paso es el tratamiento con fenitoína 100 mg a 300 mg/día.

PARÁLISIS PERIÓDICA SENSIBLE AL POTASIO

Introducción

1. La parálisis periódica hiperpotasémica primaria se transmite de modo autosómico dominante y tiene un alto grado de penetrancia tanto en el varón como en la mujer.
2. Se prefiere el término «parálisis periódica sensible al potasio», porque las crisis de debilidad no están necesariamente asociadas a hiperpotasemia en todos los pacientes. No obstante, todos los pacientes son sensibles al potasio, ya que pueden presentar debilidad cuando se les administra.

Fisiopatología

La parálisis periódica sensible al potasio está causada por mutaciones en la subunidad α del canal de sodio dependiente de voltaje *(SCN4A)*.

Pronóstico

La frecuencia de las crisis suele disminuir con el tiempo, aunque también puede aparecer debilidad proximal constante.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. En la mayoría de los pacientes, los síntomas se manifiestan en la primera década de vida.
2. Las crisis de debilidad suelen aparecer por la mañana, pero pueden hacerlo en cualquier momento del día y están desencadenadas por el reposo tras el ejercicio o el ayuno.
3. A diferencia de la parálisis periódica hipopotasémica (que se expone más adelante en este capítulo), casi nunca hay parálisis flácida generalizada.
4. La debilidad suele durar menos de 2 h, aunque la debilidad leve puede persistir durante algunos días.
5. La frecuencia de las crisis es muy variable: algunas personas se ven afectadas varias veces al día, mientras que otras tienen problemas sólo una vez al año.
6. Algunos pacientes padecen miotonía clínica.
7. La hiperpotasemia secundaria puede provocar una debilidad generalizada parecida a la parálisis periódica hiperpotasémica primaria y debe excluirse, especialmente en los

pacientes sin antecedentes familiares. Los pacientes con causas secundarias de hiperpotasemia no presentan miotonía clínica ni eléctrica.

Datos de laboratorio

1. Entre las crisis de debilidad, las concentraciones séricas de potasio son normales.
2. Las crisis de debilidad suelen estar asociadas a un aumento de las concentraciones séricas de potasio (hasta 5-6 mmol/l). Hay que excluir las causas secundarias de hiperpotasemia.
3. La concentración sérica de CK puede ser normal o estar algo elevada incluso entre las crisis de debilidad.
4. Hay pruebas genéticas disponibles para confirmar el diagnóstico.

Hallazgos electrofisiológicos

1. Los ECN motora y sensitiva son normales entre y durante las crisis de debilidad. Durante una crisis, la amplitud de los PAMC puede estar reducida o ausente en los pacientes con debilidad grave. La amplitud de los PAMC también puede disminuir en respuesta al ejercicio breve. El ECN durante el ejercicio prolongado puede ser anómalo.
2. Es posible que la EMG de aguja revele descargas miotónicas que también puede que se observen en pacientes sin miotonía clínica evidente.

Histopatología

Con frecuencia la biopsia de músculo revela vacuolas.

Tratamiento

1. Se recomienda tratamiento preventivo con una dieta hipopotasémica rica en hidratos de carbono y la evitación del ayuno, la actividad agotadora y el frío.
2. Las crisis agudas de debilidad a menudo son leves, cortas y no exigen tratamiento.
3. La ingestión de hidratos de carbono simples (p. ej., zumos de frutas, caramelos que contienen glucosa) se traduce en la excreción de insulina, lo que disminuye las concentraciones séricas de potasio y puede mejorar la fuerza.
4. Los β-bloqueantes adrenérgicos (p. ej., metaproterenol, albuterol, salbutamol) pueden ser eficaces para mejorar la fuerza y pueden utilizarse sin peligro, a condición de que no haya arritmias cardíacas asociadas.
5. En el caso de las crisis graves, sólo alguna vez está indicado el tratamiento con carbonato cálcico, insulina o glucosa intravenosa.

6. El tratamiento profiláctico con acetazolamida (125-1000 mg/día), clorotiazida (250-1000 mg/día) y diclofenamida (50-150 mg/día) puede ser beneficioso para reducir la frecuencia de las crisis y también puede ser de ayuda en la miotonía.

PARAMIOTONÍA CONGÉNITA

Introducción

1. La paramiotonía congénita es un trastorno autosómico dominante con una alta penetrancia que, como se ha comentado antes, es alélico a la parálisis periódica hiperpotasémica.
2. Algunas familias presentan el cuadro clínico de la parálisis periódica hiperpotasémica y la paramiotonía congénita.
3. El nombre proviene de la reacción «para»-dójica al ejercicio. A diferencia de los fenómenos de calentamiento observados en otros síndromes miotónicos, el ejercicio empeora la rigidez muscular en los pacientes con paramiotonía congénita.

Fisiopatología

La paramiotonía congénita con y sin episodios de parálisis periódica está causada por mutaciones en la subunidad a del canal de sodio dependiente de voltaje *(SCN4A)*.

Pronóstico

Algunos pacientes presentan crisis de debilidad y debilidad proximal leve constante con el tiempo.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. La rigidez muscular con o sin parálisis periódica es evidente en la primera década de vida.
2. La temperatura fría también desencadena miotonía y debilidad.
3. Puede demostrarse miotonía por percusión, aunque no suele ser importante.
4. En la mayoría de los pacientes, suele ser evidente la paramiotonía, especialmente palpebral. Las mialgias no son un síntoma frecuente.
5. La fuerza muscular es normal entre las parálisis.

Datos de laboratorio

1. La concentración sérica de CK puede estar de leve a moderadamente elevada.
2. Las concentraciones séricas de potasio pueden estar elevadas en algunos pacientes

durante una parálisis.

3. Hay pruebas genéticas disponibles para confirmar el diagnóstico.

Hallazgos electrofisiológicos

1. Tanto los ECN motora como sensitiva son normales entre y durante las crisis de debilidad. Durante una crisis, la amplitud de los PAMC puede estar reducida o ausente en los pacientes con debilidad grave.

2. Entre las crisis, la amplitud de los PAMC también disminuye si la extremidad se enfría con agua fría. El ECN puede revelar posdescargas. El ECN durante el ejercicio breve es anómalo y empeora con la repetición y con el frío.

3. En ocasiones, la EMG de aguja revela descargas miotónicas que también pueden observarse en pacientes sin miotonía clínica evidente.

Tratamiento

1. Se ha utilizado mexiletina 150 mg/día a 300 mg 3 veces/día para evitar la debilidad y la miotonía provocadas por el frío en los pacientes con paramiotonía congénita asociada.

2. A veces, la clorotiazida en dosis de 50-100 mg/día también es eficaz para el alivio de la miotonía.

MIOTONÍAS AGRAVADAS POR EL POTASIO

Introducción

Este grupo de trastornos comprende la miotonía congénita sensible a acetazolamida, la miotonía fluctuante y la miotonía permanente.

Fisiopatología

Estos trastornos también están causados por mutaciones en la subunidad a del canal de sodio dependiente de voltaje.

Pronóstico

La enfermedad suele responder a la acetazolamida.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. Los pacientes presentan una miotonía que puede llegar a ser dolorosa. La gravedad y la frecuencia aumentan con la edad, como mínimo hasta los primeros años de la edad adulta.
2. El ayuno, el potasio y en menor grado el ejercicio provocan la miotonía. La ingestión de comidas ricas en hidratos de carbono alivia la miotonía.
3. La exploración revela una fuerza muscular normal.

Datos de laboratorio

La concentración sérica de CK puede ser normal o estar ligeramente elevada.

Hallazgos electrofisiológicos

1. Los ECN motora y sensitiva habituales son normales. El ECN durante el ejercicio breve puede ser anómalo.
2. La EMG de aguja muestra salvas importantes de potenciales miotónicos, pero la morfología y el reclutamiento de los PAUM son normales.

Tratamiento

1. La acetazolamida es eficaz para reducir la miotonía y las mialgias asociadas. El tratamiento se inicia en una dosis de 125 mg/día que se ajusta según se tolere hasta 250 mg 3 veces/día.
2. La mexiletina 150 mg/día a 300 mg 3 veces/día también es eficaz en algunos pacientes.

PARÁLISIS PERIÓDICA HIPOPOTASÉMICA FAMILIAR

Introducción

1. La parálisis periódica hipopotasémica de tipo 1 es la forma más frecuente de parálisis periódica, con una prevalencia calculada de 1 caso por cada 100 000 personas.
2. Es un trastorno autosómico dominante, con una penetrancia menor en la mujer (relación varón frente a mujer de 3-4:1).
3. Es genéticamente heterogéneo.

Fisiopatología

1. La mayoría de los casos de parálisis periódica hipopotasémica (PPhipoP de tipo 1) familiar están causados por mutaciones en el gen de la subunidad α-1 del canal de calcio dependiente de voltaje *(CACL1A3)*.
2. No obstante, se han identificado varias familias con mutaciones en *SCN4A*, denominadas «PPhipoP de tipo 2».
3. Otras familias, incluidas en la PPhipoP de tipo 3, se han relacionado con mutaciones en el canal de potasio.

Pronóstico

Generalmente la frecuencia de las crisis disminuye después de los 30 años, y algunos pacientes dejan de sufrir crisis en la cuarentena o la cincuentena.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. Los síntomas suelen aparecer durante las dos primeras décadas de vida cuando los pacientes notan debilidad episódica.
2. La mayoría de los pacientes nota que algún tipo de ejercicio extenuante o agotamiento poco habitual seguido de reposo o sueño suele desencadenar una crisis.
3. Otros factores agravantes comprenden las comidas pesadas ricas en hidratos de carbono y sodio, el consumo de alcohol, la exposición al frío y el estrés emocional. Las crisis de debilidad pueden aparecer en cualquier momento del día, aunque parece que la madrugada es algo más propensa a estar asociada a la debilidad.
4. La gravedad de una crisis puede oscilar entre la debilidad leve de un grupo muscular

aislado y la parálisis generalizada grave.

5. La frecuencia de estas crisis de debilidad también es sumamente variable y pueden aparecer varias veces por semana o una sola vez al año.

Datos de laboratorio

1. Las crisis de debilidad están asociadas a una disminución de las concentraciones séricas de potasio normalmente por debajo de 3 mEq/l. Hay que excluir las causas secundarias de parálisis periódica hipopotasémica.

2. Entre las crisis de debilidad, la concentración sérica de potasio es normal.

3. Durante las crisis graves de debilidad, se produce oliguria con retención urinaria de sodio, potasio, cloro y agua.

4. Hay pruebas genéticas disponibles para confirmar el diagnóstico.

5. El ECG puede mostrar bradicardia, aplanamiento de las ondas T, prolongación de los intervalos PR y QT y, en particular, ondas U secundarias a la hipopotasemia.

6. La concentración sérica de CK es normal o sólo está ligeramente elevada entre las crisis de debilidad y está elevada durante las crisis.

Histopatología

1. La biopsia de músculo puede mostrar vacuolas intracelulares múltiples o aisladas, agregados tubulares y dilatación del retículo sarcoplasmático.

2. Los pacientes con las mutaciones en *CACNL1A* características tienen una mayor probabilidad de presentar vacuolas, mientras que los agregados tubulares se observan más frecuentemente en los pacientes con mutaciones en *SCNA4*.

Hallazgos electrofisiológicos

1. Los ECN sensitiva y motora habituales son normales entre las crisis de debilidad. No obstante, puede apreciarse una disminución de la amplitud de los PAMC con la prueba de ejercicio prolongado.

2. Durante la parálisis, la amplitud de los PAMC disminuye vertiginosamente como consecuencia de la inexcitabilidad de la membrana muscular. La amplitud de los PAMC también puede disminuir después del ejercicio breve.

3. La EMG de aguja entre las parálisis musculares no suele revelar alteraciones.

4. En las primeras fases de una crisis de debilidad, puede notarse un ligero aumento de los potenciales espontáneos (potenciales de fibrilación y ondas agudas positivas) y la actividad de inserción. A medida que la crisis evoluciona, se observa una disminución de la amplitud y la duración de los PAUM voluntarios, además de una disminución global del número de PAUM que contribuyen a la aparición del patrón de

interferencia.

Tratamiento

1. Las medidas preventivas deben incluir la evitación de los factores desencadenantes (p. ej., ingestión de comidas ricas en hidratos de carbono, ejercicio extenuante).
2. También puede administrarse profilaxis con acetazolamida (125-1500 mg/día) y sales de potasio (0,25-0,5 mEq/kg) para evitar la hipopotasemia y las crisis de debilidad. No obstante, la acetazolamida puede agravar las crisis de debilidad en los pacientes con PPhipoP de tipo 2 provocada por mutaciones en *SCNA4*.
3. Parece que la diclofenamida (50-150 mg/día) es como mínimo igual de eficaz que la acetazolamida para reducir la frecuencia y la gravedad de las crisis.
4. Pueden utilizarse triamtereno (25-100 mg/día) y espironolactona (25-100 mg/día) para evitar las crisis y mejorar la debilidad entre las crisis cuando la acetazolamida y la diclofenamida no son eficaces.
5. Las crisis agudas de debilidad se tratan con sales de potasio orales (0,25 mEq/kg) cada 30 min hasta que mejore la fuerza.
6. Si el estado del paciente impide el uso de potasio oral, puede administrarse potasio i.v. (inyección en bolo de 0,05-0,1 mEq/kg o de 20-40 mEq/l de cloruro potásico [KCl] en manitol al 5 %).
7. La monitorización cardíaca es imprescindible durante el tratamiento.

SÍNDROME DE ANDERSEN-TAWIL O DEL QT LARGO TIPO 7

Introducción

El síndrome de Andersen-Tawil, también conocido como síndrome del QT largo tipo 7, es un trastorno autosómico dominante diferenciado que se caracteriza por la tríada de parálisis periódica, arritmias ventriculares y rasgos dismórficos.

Fisiopatología

En algunas personas afectadas, son evidentes las mutaciones en el gen del canal de potasio *(KCNJ2)* situado en el cromosoma 17q23.

Pronóstico

Algunos pacientes presentan debilidad proximal constante leve. También pueden presentar arritmias cardíacas potencialmente mortales.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. Este tipo de parálisis periódica podría estar asociada a hipopotasemia, normopotasemia o hiperpotasemia.
2. La cardiopatía abarca desde la prolongación asintomática del intervalo QT hasta las taquiarritmias ventriculares potencialmente mortales.
3. Los principales rasgos dismórficos que se han descrito comprenden baja estatura, escafocefalia, hipertelorismo, orejas de implantación baja, nariz ancha, micrognatia, paladar ojival, clinodactilia y dedos cortos, sindactilia y escoliosis.
4. Los episodios de debilidad periódica y arritmias cardíacas pueden manifestarse en la primera infancia.
5. No existen indicios de miotonía o paramiotonía.

Datos de laboratorio

1. La concentración sérica de CK es normal o sólo está ligeramente elevada (menos de cinco veces la concentración normal).
2. La concentración sérica de potasio puede ser normal, estar elevada o estar reducida

durante las crisis de debilidad.

3. El 80 % de los pacientes presenta un intervalo QT prolongado, mientras que algunos tienen taquiarritmias ventriculares todavía más fatídicas.

Histopatología

Frecuentemente, las biopsias de músculo revelan agregados tubulares parecidos a los observados en otros tipos de parálisis periódicas.

Hallazgos electrofisiológicos

1. Los ECN motora y sensitiva son normales.
2. Asimismo, la EMG interictal es normal. Lo importante es que no hay descargas miotónicas.

Tratamiento

1. Es importante detectar pronto las posibles alteraciones de la conducción cardíaca, porque pueden tratarse con antiarrítmicos o con la implantación de un marcapasos/desfibrilador.
2. La acetazolamida (125-1500 mg/día) puede evitar las parálisis en algunos pacientes.

HIPERTERMIA MALIGNA

Introducción

1. La incidencia de la hipertermia maligna (HM) en los pacientes expuestos a anestesia general oscila entre el 0,5 % y el 0,0005 %.
2. Como mínimo el 50 % de los pacientes con HM ha recibido anestesia previamente sin manifestar el trastorno clínicamente.

Fisiopatología

1. Se cree que la HM aparece como consecuencia de una liberación excesiva de calcio por el canal de calcio del retículo sarcoplasmático, el receptor de rianodina.
2. El aumento del calcio citoplasmático lleva a una contracción muscular excesiva, un aumento del consumo de oxígeno y ATP, y a la hiperproducción de calor.
3. La predisposición genética a la HM es muy heterogénea y se han identificado como mínimo seis genes distintos.

Pronóstico

Hay que advertir a los pacientes y a sus familiares del mayor riesgo de episodios posteriores de HM con la anestesia.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. La HM es un trastorno autosómico dominante que se caracteriza por hipertonía grave, mioglobinuria, fiebre, taquicardia, cianosis y arritmias cardíacas desencadenadas por los relajantes musculares despolarizantes (p. ej., succinilcolina) y los anestésicos inhalados (p. ej., halotano).
2. Normalmente, la HM aparece durante la cirugía, pero puede manifestarse en el postoperatorio. Sólo excepcionalmente se han registrado crisis de HM tras el ejercicio, la ingestión de cafeína o el estrés.

Datos de laboratorio

1. La concentración sérica de CK puede ser normal o estar ligeramente elevada en el período interictal en los pacientes predispuestos a HM.

2. Durante las crisis de HM, las concentraciones séricas de CK están sensiblemente elevadas y puede aparecer mioglobinuria.
3. Son evidentes la hiperpotasemia y la acidosis metabólica y respiratoria.

Tratamiento

1. Los pacientes con riesgo de HM no deben recibir anestésicos que es sabido que desencadenan la enfermedad.
2. La HM es una urgencia médica que exige varias medidas terapéuticas.
- **a.** Hay que suspender la administración del anestésico mientras se administra oxígeno al 100 %.
- **b.** Hay que administrar dantroleno en dosis de 2-3 mg/kg cada 5 min hasta un total de 10 mg/kg.
- **c.** Se realiza un lavado de estómago, vejiga y tubo digestivo bajo con solución salina helada y se aplican mantas frías.
- **d.** La acidosis y la hiperpotasemia se tratan con bicarbonato sódico, hiperventilación, dextrosa, insulina y, de vez en cuando, cloruro cálcico.
- **e.** Debe mantenerse la diuresis con hidratación, furosemida o manitol.
- **f.** Hay que vigilar y tratar al paciente por arritmias cardíacas.

MIOPATÍAS CONGÈNITAS

Introducción

El término «miopatía congénita» hace referencia a los trastornos miopáticos que se manifiestan preferentemente, pero no exclusivamente, en el nacimiento (tabla 9-3).

Fisiopatología

Se han identificado diversas mutaciones para los tipos específicos de miopatía congénita.

Pronóstico

Las miopatías congénitas inicialmente se consideraron no progresivas, aunque ahora está claro que puede aparecer debilidad progresiva. Algunos tipos están especialmente asociados a un mal pronóstico y muerte en la lactancia o la primera infancia (p. ej., miopatía miotubular ligada al cromosoma X, miopatía nemalínica de aparición en la lactancia).

Diagnóstico

1. Las miopatías congénitas pueden heredarse de forma autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X.
2. La concentración sérica de CK es normal o sólo está algo elevada.
3. Los ECN son normales. La EMG muestra un aumento de la inestabilidad de la membrana muscular y unidades motoras miopáticas en las miopatías miotubular/centronuclear y a veces de cuerpos centrales y nemalínica.
4. El diagnóstico definitivo de las miopatías congénitas suele exigir una biopsia de músculo.
5. Hay pruebas genéticas disponibles para algunos tipos de la enfermedad (v. www.gene-tests.com).

Tratamiento

1. No hay tratamientos farmacológicos disponibles para mejorar la fuerza o retrasar el deterioro.
2. El tratamiento es en buena parte complementario, como se ha comentado en las distrofias musculares.
3. La fisioterapia y la ergoterapia son importantes para reducir las contracturas y mejorar la movilidad y la función.

4. Los pacientes pueden beneficiarse de las ortesis y otros dispositivos ortopédicos.
5. Es importante informar a los pacientes y a las familias del riesgo de HM en las miopatías de cuerpos centrales y de minicuerpos centrales.

ENFERMEDAD DE POMPE

Introducción

1. La enfermedad de Pompe (carencia de maltasa ácida) es un trastorno autosómico recesivo provocado por defectos en la vía de la maltasa ácida (α-glucosidasa) de los lisosomas.

2. Existen tres subtipos clínicos reconocidos de enfermedad de Pompe:

- **a.** Un tipo grave de aparición en la lactancia o tipo clásico.
- **b.** Un tipo más leve de aparición en la lactancia.
- **c.** Una variante de aparición tardía (infancia o adolescencia).

3. La incidencia es inferior a 1 caso por cada 100 000 recién nacidos.

Fisiopatología

El trastorno está causado por mutaciones que codifican la maltasa ácida (α-glucosidasa) en el cromosoma 17q21-23.

TABLA 9-3 **Miopatías congénitas**

Enfermedad	Herencia	Gen/cromosoma	Cuadro clínico
Miopatía de cuerpos centrales	AD	Receptor de rianodina (RYR1)/19q13.1	Aparición: en la lactancia o en la infancia, a veces en la edad adulta. Debilidad de la porción proximal de las extremidades y facial leve; alteraciones óseas; riesgo de HM
Miopatía por minicuerpos centrales	AD, AR, esporádica	Selenoproteína, N1/1p36 en algunos AR	Aparición: en la lactancia o infancia. Músculos proximales y faciales; debilidad infrecuente de los MEO; miocardiopatía y debilidad respiratoria; anomalías óseas; riesgo de HM
Miopatía nemalínica	AR	Nebulina (NEM2)/2q21.2-q22;	Tipo grave de aparición en la lactancia
	AR/AD	α-actinina (ACTA1)/1q42	Aparición en la lactancia: hipotonía/debilidad generalizada grave; debilidad respiratoria; alteraciones óseas; generalmente mortal en el primer año de vida
	AR/AD	α-tropomiosina (TMP3)/1q21-q23;	Tipo leve de aparición temprana. Es el subtipo más común

	AD	β-tropomiosina (TPM2)/9q13	Aparición: en la lactancia o infancia. Hipotonía y debilidad generalizadas leves; músculos faciales; ptosis infrecuente; debilidad de los MEO; facies dismórfica y alteraciones óseas
	AR	Troponina T lenta (TNNT1)/19q13	Tipo de aparición en el adulto. Aparición en la edad adulta; debilidad leve proximal y a veces distal; sin anomalías faciales ni óseas
	AR/AD	α-tropomiosina (TMP1)/15q21-23	
Miopatía centronuclear/ miotubular			
Tipo neonatal grave	Ligado al cromosoma X	Miotubularina/Xp28	Hipotonía y debilidad neonatal graves; debilidad respiratoria; ptosis y debilidad de los MEO; mal pronóstico en la mayoría
Miopatía centronuclear			
Tipo de aparición al final de la lactancia	AR, quizá AD	Se desconoce	Es el subtipo más común Aparición: al final de la lactancia o al inicio de la infancia; debilidad e hipotonía generalizadas; debilidad facial y de los MEO, ptosis; anomalías faciales
Miopatía centronuclear			
Tipo de aparición al final de la infancia/edad adulta	AD	Dinamina-2 (alélico a la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth dominante intermedia de tipo B/19p13.2)	Aparición al final de la infancia o en la edad adulta; leve predominio proximal o distal; afectación variable de los músculos faciales y MEO; sin anomalías óseas ni faciales; anomalías sensitivas leves
Desproporción congénita de los tipos de fibras	Esporádica	Desconocido en la mayoría de los casos; 20-30 % causado por α-tropomiosina (TMP3)/1q21-q23; 6 % causado por mutaciones en *ACTA1*	Aparición en la lactancia; debilidad generalizada no progresiva; debilidad respiratoria esporádica; anomalías óseas y faciales
Miopatía de cuerpos reductores	Ligada al cromosoma X	Proteína 1 de cuatro dominios y medio LIM (FHL1)/Xq26.3	Aparición entre la lactancia y la edad adulta; debilidad generalizada o proximal; puede haber debilidad facial, respiratoria o asimétrica; alteraciones óseas
Miopatía de cuerpos en huella digital	La mayoría esporádica	Se desconoce	Aparición en la lactancia; debilidad proximal lenta o no progresiva
Miopatía sarcotubular (alélica a LGMD 2H)		Causada por mutaciones en TRIM 32	Aparición: lactancia; debilidad progresiva lenta proximal +/- distal

Miopatía trilaminar	Se desconoce; caso único	Se desconoce	Aparición en la lactancia; debilidad generalizada; anomalías óseas
Miopatía de cuerpos hialinos/miopatía familiar con lisis de miofibrillas	AD o AR	AD: cadena pesada de la β-miosina cardíaca/ lenta (MYH7)/14q11.2 Posible AR: se desconoce/ 3p22.2-p21.32	Aparición en la lactancia o la edad adulta; debilidad de cinturas o escapuloperonea o debilidad distal
Miopatía en gorra	AD	β-tropomiosina (TPM2)/9q13	Aparición en la lactancia; debilidad generalizada; anomalías óseas
Miopatía de cuerpos de cebra	Se desconoce	Se desconoce	Aparición en la lactancia o la infancia; debilidad generalizada (puede ser asimétrica y peor en los brazos)
Miopatía con agregados tubulares			
Tipo 1	AD	Se desconoce	Aparición: en la infancia o al inicio de la edad adulta; debilidad de cinturas
Tipo 2	AR	Se desconoce	Aparición: en la lactancia; miastenia congénita; debilidad fatigable
Tipo 3	Esporádica	Se desconoce	Aparición en el adulto: mialgia

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; debilidad de los MEO, oftalmoparesia de los músculos extraoculares; HM, hipertermia maligna; LGMD, distrofia muscular de cinturas.

Pronóstico

La enfermedad de Pompe clásica, de aparición en la lactancia, es progresiva y lleva invariablemente a la muerte antes de los 2 años debido a la insuficiencia cardiorrespiratoria. Algunos pacientes (casos poco frecuentes) con enfermedad de aparición en la lactancia presentan una evolución más lenta, pero el proceso siempre es mortal. La esperanza de vida está reducida en los pacientes con enfermedad de aparición tardía debido a la insuficiencia ventilatoria.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. Enfermedad de Pompe de la lactancia.
   - **a.** Las características fundamentales de la enfermedad comprenden cardiomegalia profunda, macroglosia y hepatomegalia de leve a moderada.
   - **b.** Los lactantes presentan debilidad e hipotonía progresivas dentro de los 3 primeros meses de vida. Son frecuentes las dificultades para alimentarse y la debilidad de los músculos respiratorios.

2. El tipo de aparición tardía puede presentarse en cualquier momento entre la infancia y el final de la edad adulta. La edad habitual de aparición de los síntomas es la tercera o la cuarta década de vida, con debilidad muscular generalizada más proximal que distal

y debilidad de los músculos respiratorios. Algunos pacientes sólo manifiestan debilidad de los músculos respiratorios (p. ej., disnea).

Datos de laboratorio

1. Puede demostrarse ausencia de actividad de la α-glucosidasa en las fibras musculares, los fibroblastos, los monocitos y la orina. La manera más rápida y probablemente más fácil de realizar el cribado de la enfermedad de Pompe es mediante la valoración de la actividad de la α-glucosidasa en una muestra de sangre seca. No es necesario que realice la prueba en su propio laboratorio. La muestra de sangre puede enviarse en un tubo con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) a un laboratorio especializado que pueda realizar la prueba en una muestra de sangre seca (v. www.genetests.com para obtener un listado de los laboratorios que ofrecen esta prueba).
2. Hay pruebas genéticas disponibles para buscar mutaciones en el gen de la α-glucosidasa. Algunos laboratorios incluso pueden realizar esta prueba en sangre residual en el tubo con EDTA que se envió para el análisis de la muestra de sangre seca.
3. La concentración sérica de CK está elevada en mayor o menor grado en la enfermedad de Pompe de la lactancia, pero puede ser normal en la enfermedad de aparición en el adulto.
4. El ECG puede mostrar desviación del eje izquierdo, intervalo PR corto, complejos QRS amplios, ondas T invertidas, depresión del segmento ST o taquicardia sinusal persistente.
5. El ecocardiograma puede poner de manifiesto miocardiopatía hipertrófica progresiva.
6. Las pruebas de la función pulmonar pueden revelar un defecto restrictivo con disminución de la CVF, reducción de las presiones inspiratoria y espiratoria máximas, y fatiga diafragmática precoz.

Hallazgos electrofisiológicos

1. La conducción nerviosa sensitiva y motora suele ser normal.
2. La EMG de aguja revela abundantes potenciales de fibrilación, ondas agudas positivas y potenciales miotónicos o seudomiotónicos. Los PAUM voluntarios muestran las alteraciones habituales que se observan en los trastornos miopáticos crónicos.

Histopatología

1. El rasgo característico en la microscopía óptica es la formación de vacuolas en las fibras de tipo 1 y 2.
2. Las vacuolas reaccionan intensamente al ácido peryódico de Schiff (PAS) y son

sensibles a la diastasa. También se tiñen intensamente con la fosfatasa ácida, lo que confirma que las vacuolas llenas de glucógeno son lisosomas secundarios.

3. No obstante, la biopsia de músculo en la enfermedad de Pompe de aparición tardía puede no revelar vacuolas teñidas con PAS y puede que sólo muestre rasgos miopáticos inespecíficos. Además, a veces las biopsias tienen un aspecto más neurógeno (debido a la acumulación de glucógeno en las células del asta anterior) e incluso pueden parecer normales.

4. La actividad de la α-glucosidasa y el contenido de glucógeno pueden determinarse a partir de una muestra congelada del tejido de la biopsia de músculo.

Tratamiento

1. El tratamiento de restitución enzimático (TRE) con α-glucosidasa tiene un efecto beneficioso en la enfermedad de Pompe de la lactancia y ahora está aprobado por la FDA. No está claro si el TRE es eficaz en el tipo de aparición tardía. La dosis es de 20 mg/kg i.v. cada 2 semanas. Los principales efectos secundarios son las reacciones a la infusión.

2. Los músculos respiratorios pueden verse afectados de forma preferente y por lo tanto hay que vigilar estrechamente las funciones pulmonares. La insuficiencia ventilatoria puede tratarse con apoyo ventilatorio mecánico no invasivo (p. ej., BiPAP).

3. El diagnóstico prenatal es posible mediante amniocentesis o biopsia de corion.

INSUFICIENCIA DE ENZIMA DESRAMIFICANTE

Introducción

La insuficiencia de enzima desramificante, también conocida como enfermedad de Cori-Forbes, representa aproximadamente el 25 % de las glucogenosis.

Fisiopatología

La enfermedad está causada por mutaciones en el gen de la enzima desramificante situado en el cromosoma 1p21.

Pronóstico

Es de evolución lenta, pero leve, y la esperanza de vida no se ve afectada.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. La debilidad muscular suele aparecer entre la tercera y la cuarta década de vida y es de evolución lenta.
2. Alrededor de una tercera parte de los casos aparece en la lactancia o el inicio de la infancia, y puede haber un retraso de los hitos motores.
3. En aproximadamente el 50 % de los pacientes aparecen atrofia y debilidad importantes de los músculos de la porción distal de las extremidades.
4. La miocardiopatía también puede complicar la insuficiencia de enzima desramificante.

Datos de laboratorio

1. La insuficiencia de enzima desramificante puede demostrarse mediante el análisis bioquímico del músculo, los fibroblastos o los linfocitos.
2. La concentración sérica de CK está elevada de 2 a 20 veces por encima de la cifra normal.
3. El ECG puede revelar defectos de la conducción y arritmias.
4. El ecocardiograma puede revelar hallazgos indicativos de miocardiopatía obstructiva hipertrófica.

Hallazgos electrofisiológicos

1. La conducción nerviosa sensitiva y motora suele ser normal.
2. La EMG de aguja revela abundantes potenciales de fibrilación, ondas agudas positivas y potenciales miotónicos o seudomiotónicos. Los PAUM voluntarios muestran las alteraciones habituales que se observan en los trastornos miopáticos crónicos.

Histopatología

1. Las biopsias de músculo muestran una miopatía vacuolar con acumulación anómala de glucógeno en las regiones subsarcolémica e intermiofibrilar de las fibras musculares.
2. Estas vacuolas se tiñen intensamente con PAS, pero son parcialmente resistentes a la diastasa. Además, a diferencia de la insuficiencia de α-glucosidasa, estas vacuolas no se tiñen con la fosfatasa ácida, lo que indica que el glucógeno no se acumula fundamentalmente en los lisosomas.

Tratamiento

1. No existe ningún tratamiento farmacológico específico para la debilidad muscular.
2. El mejor tratamiento consiste en evitar la hipoglucemia en ayunas con comidas frecuentes bajas en hidratos de carbono y mantener una ingesta elevada de proteínas.
3. Los pacientes con manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca congestiva necesitan tratamiento complementario.

INSUFICIENCIA DE ENZIMA RAMIFICANTE

Introducción

La insuficiencia de enzima ramificante, también conocida como enfermedad de Andersen o enfermedad de cuerpos de poliglucosano, está causada por la insuficiencia de la enzima capaz de crear la molécula ramificada de glucógeno, que se traduce en la acumulación de polisacárido en el hígado, el SNC y el músculo esquelético y cardíaco.

Fisiopatología

Está causada por mutaciones en el gen de la enzima ramificante del glucógeno situado en el cromosoma 3.

Pronóstico

La evolución es variable.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. Existe una forma neuromuscular de la enfermedad en que los pacientes manifiestan fundamentalmente debilidad muscular y miocardiopatía.
2. La debilidad y la atrofia pueden ser predominantemente proximales o distales.
3. También existe un tipo de insuficiencia de enzima ramificante que se manifiesta principalmente en el adulto en forma de pérdida progresiva de la motoneurona superior e inferior, afectación de los nervios sensitivos, ataxia cerebelosa, vejiga neurógena y demencia.

Datos de laboratorio

1. La insuficiencia de enzima ramificante puede demostrarse en el músculo.
2. La concentración sérica de CK puede ser normal o estar ligeramente elevada.
3. El ECG muestra en algunos casos defectos de la conducción progresivos que llevan a bloqueo auriculoventricular completo.
4. El ecocardiograma puede revelar miocardiopatía dilatada.

Hallazgos electrofisiológicos

1. Los resultados de la conducción nerviosa sensitiva y motora suelen ser normales.
2. La EMG de aguja revela abundantes potenciales de fibrilación, ondas agudas positivas y potenciales miotónicos o seudomiotónicos. Los PAUM voluntarios muestran las alteraciones características que se observan en los trastornos miopáticos crónicos.

Histopatología

1. La microscopía electrónica y óptica habitual revela el depósito de cantidades variables de polisacáridos filamentosos y granulares finos (cuerpos de poliglucosano) en el SNC, los nervios periféricos (axones y células de Schwann), la piel, el hígado y el músculo cardíaco y esquelético.
2. Estos cuerpos de poliglucosano se tiñen con el PAS y son resistentes a la diastasa.

Tratamiento

1. En algunos niños se han realizado trasplantes de hígado.
2. El seguimiento a largo plazo (media 42 meses) ha puesto de manifiesto que en la mayoría de los pacientes la disfunción hepática, neuromuscular y cardíaca se cura.
3. No se ha demostrado que otros tratamientos médicos sean eficaces.
4. Por lo demás, el tratamiento es complementario.

GLUCOGENOSIS DINÁMICAS

Introducción

1. Las glucogenosis dinámicas comprenden la insuficiencia de miofosforilasa (enfermedad de McArdle), fosfofructocinasa, fosforilasa-b-cinasa, fosfoglicerato cinasa, fosfoglicerato mutasa, lactato deshidrogenasa y β-enolasa. Estas afecciones se parecen mucho y están asociadas a los calambres de esfuerzo y, a veces, a la mioglobinuria con el ejercicio leve.
2. Así, se considera que éstas son las glucogenosis dinámicas en contraposición a la enfermedad de Pompe y la insuficiencia de enzima desramificante y ramificante descritas antes, que están asociadas a debilidad no dinámica constante.

Fisiopatología

Estos trastornos están causados por mutaciones en los genes respectivos.

Pronóstico

1. Alrededor del 50 % de los pacientes experimenta mioglobinuria relacionada con el ejercicio, mientras que un tercio de estas personas presenta distintos grados de insuficiencia renal.
2. Hasta un tercio de los pacientes presenta debilidad proximal leve constante como consecuencia de crisis recurrentes de rabdomiólisis.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. El principal síntoma es la intolerancia al esfuerzo que suele aparecer en la infancia. Las mialgias, los calambres y la mioglobinuria de esfuerzo aparecen posteriormente, y el diagnóstico suele realizarse antes de la segunda o la tercera década de vida.
2. Algunos pacientes notan un fenómeno de *segundo aliento* en que, después de la aparición de mialgias o calambres de esfuerzo leves y tras un breve período de reposo, la persona puede seguir practicando ejercicio al mismo nivel que antes o a un nivel ligeramente inferior.
3. Rara vez se observa mioglobinuria evidente en los niños y principalmente se manifiesta en la segunda o tercera década de vida.
4. Básicamente, la mayoría de los pacientes presenta una exploración física normal entre

las crisis de calambres.

Datos de laboratorio

1. La concentración sérica de CK está siempre elevada en la situación inicial.
2. Puede utilizarse la prueba de ejercicio en el antebrazo para diagnosticar distintos trastornos de la glucólisis.
   a. Se pide al paciente que abra y cierre rápida y enérgicamente la mano durante un minuto para ejercitar los músculos del antebrazo. Inmediatamente después del ejercicio y 1, 2, 4, 6 y 10 min después de éste, se toman muestras de sangre y se analizan para determinar las concentraciones de lactato y amonio.
   b. La respuesta normal consiste en un aumento de tres a cuatro veces de las concentraciones de lactato y amonio respecto a las concentraciones iniciales.
   c. Si no se produce un aumento de las concentraciones de lactato ni de amonio, la prueba es inconcluyente e implica que los músculos no se ejercitaron lo suficiente.
   d. En la insuficiencia de mioadenilato desaminasa se observa un aumento de las concentraciones de lactato, pero no de amonio (probablemente es una insuficiencia no patógena).
   e. Con insuficiencia de miofosforilasa, fosfofructocinasa, fosfoglicerato mutasa, fosfoglicerato cinasa, fosforilasa-b-cinasa, β-enolasa y lactato deshidrogenasa, la concentración de amonio aumenta adecuadamente, pero la de ácido láctico no.
   f. Hay pruebas genéticas disponibles para la confirmación del diagnóstico de algunas insuficiencias.

Hallazgos electrodiagnósticos

Habitualmente, la EMG y los ECN son normales.

Histopatología

1. En la microscopía óptica y la EMG puede que se observe una acumulación excesiva de glucógeno en las zonas subsarcolémica e intermiofibrilar.
2. La tinción para la miofosforilasa y la fosfofructocinasa puede realizarse sistemáticamente y pone de manifiesto la ausencia de la enzima en los casos de insuficiencia respectiva.
3. La actividad enzimática puede analizarse en el tejido muscular para realizar el diagnóstico definitivo del subtipo específico de glucogenosis.

Tratamiento

1. Hay que evitar los ejercicios isométricos intensos, como por ejemplo el levantamiento de pesas, y los ejercicios aeróbicos de máxima intensidad, como el *sprint*.
2. Los pacientes pueden beneficiarse de una preparación física aeróbica de leve a moderada. Un programa de ejercicio de leve a moderado aumenta la capacidad de esfuerzo mediante la mejora de la salud cardiovascular y el aumento del aporte de los sustratos metabólicos necesarios al músculo.
3. Hay que dar instrucciones a los pacientes con enfermedad de McArdle de que moderen su actividad física y obtengan una respuesta de «segundo aliento». Cualquier sesión de ejercicio moderado deberá ir precedida de 5 a 15 min de calentamiento de bajo nivel para estimular la transición al segundo aliento.
4. La carga de glucosa o fructosa oral antes de las actividades puede ser eficaz en la enfermedad de McArdle, pero puede ser perjudicial en la insuficiencia de fosfofructocinasa.
5. Los pacientes con mioglobinuria deben ingresar en el hospital y recibir hidratación para evitar la necrosis tubular aguda.

INSUFICIENCIA DE CARNITINA

Introducción

1. La insuficiencia de carnitina es el trastorno muscular más frecuente del metabolismo de los lípidos.
2. Es sistémica o sólo evidente en el músculo. La insuficiencia de carnitina en el músculo puede ser primaria o secundaria a algún otro trastorno miopático.

Fisiopatología

La insuficiencia primaria de carnitina se ha relacionado con mutaciones en el gen de la proteína transportadora de carnitina dependiente de sodio *(OCTN2)* situado en el cromosoma 5q33.1.

Pronóstico

La evolución y la respuesta al tratamiento restitutivo con carnitina son variables.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. La insuficiencia primaria de carnitina en el músculo suele manifestarse en la infancia o en los primeros años de la edad adulta, pero también se ha descrito su aparición en la lactancia.
2. Aparece debilidad y atrofia muscular proximal progresiva.
3. En algunos pacientes, se da afectación cardíaca con hipertrofia ventricular, insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias.
4. Puede aparecer una insuficiencia secundaria de carnitina como consecuencia de varios trastornos, entre ellos los defectos de la cadena respiratoria, la aciduria orgánica, las endocrinopatías, las distrofias, la insuficiencia renal y hepática, y la desnutrición, o como un efecto tóxico de ciertos fármacos. No está claro si los pacientes con insuficiencia secundaria de carnitina presentan realmente síntomas miopáticos.

Datos de laboratorio

1. Las concentraciones plasmáticas e hísticas de carnitina están intensamente reducidas en la insuficiencia primaria sistémica de carnitina, mientras que la insuficiencia es

mucho menor (del 25 % al 50 % de lo normal) en los tipos secundarios de insuficiencia de carnitina.

2. En la insuficiencia primaria de carnitina en el músculo sólo están reducidas las concentraciones musculares de carnitina.

3. La concentración sérica de CK es normal en alrededor del 50 % de los pacientes que presentan el tipo miopático de la enfermedad, pero puede estar elevada hasta 15 veces por encima de la cifra normal.

4. Hay pruebas genéticas disponibles.

Hallazgos electrofisiológicos

1. Los ECN motora y sensitiva son normales.

2. Con frecuencia, la EMG de aguja es normal, pero algunos pacientes con debilidad profunda experimentan un aumento de la actividad de inserción. Pueden observarse PAUM polifásicos, de baja amplitud y de corta duración.

Histopatología

1. Las fibras musculares contienen numerosas vacuolas y una acumulación anómala de lípidos.

2. La concentración muscular de carnitina está drásticamente reducida (menos del 2% al 4 % de la cifra normal).

Tratamiento

1. La L-carnitina oral (2-6 g/día) ha tenido efectos beneficiosos en algunos pacientes con insuficiencia de carnitina, pero no en todos.

2. Por lo demás, el tratamiento es complementario.

INSUFICIENCIA DE CARNITINA PALMITOILTRANSFERASA

Introducción

La insuficiencia de carnitina palmitoiltransferasa (CPT) es la causa más frecuente de mioglobinuria.

Fisiopatología

1. La insuficiencia de CPT está causada por mutaciones en el gen *CPT2* situado en el cromosoma 1p32.
2. La insuficiencia de CPT altera el transporte de la acilcarnitina a través de la membrana mitocondrial interna.
3. Por lo tanto, la generación de ATP a partir del metabolismo de los ácidos grasos está afectada.

Pronóstico

La debilidad persistente después de las crisis de mioglobinuria es infrecuente, pero puede darse.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. La presentación típica son mialgias y calambres después de un agotamiento intenso o prolongado. El ayuno o una infección reciente también pueden desencadenar los síntomas.
2. La mioglobinuria es un signo frecuente de esta enfermedad y puede darse insuficiencia renal.
3. La mayoría de los pacientes presenta síntomas antes de la segunda década de vida.
4. Entre las crisis, la exploración física suele ser normal.

Características analíticas

1. La concentración sérica de CK suele ser normal, excepto cuando el paciente practica actividades físicas intensas o ayuna durante períodos prolongados.
2. La prueba de ejercicio en el antebrazo es normal.
3. Hay pruebas genéticas disponibles.

Hallazgos electrofisiológicos

Los resultados de la EMG y los ECN suelen ser normales entre las crisis de mioglobinuria.

Histopatología

1. Normalmente, no se observa ninguna anomalía macroscópica en la microscopía óptica del tejido muscular.
2. El análisis enzimático realizado en el tejido muscular puede confirmar el diagnóstico de la insuficiencia.

Tratamiento

1. Hay que advertir a los pacientes con insuficiencia de CPT que eviten cualquier situación que provoque mialgias y les ponga en riesgo de padecer mioglobinuria.
2. Hay que explicar el efecto fisiológico del ayuno, y hay que advertir al paciente que no intente practicar ejercicio en esas condiciones.
3. El uso de comprimidos de glucosa o barritas de caramelo durante el ejercicio puede aumentar ligeramente la tolerancia al esfuerzo.
4. Si se observa mioglobinuria, el paciente debe ingresar en el hospital y hay que vigilar la función renal.

MIOPATÍAS MITOCONDRIALES

Introducción

1. Las miopatías mitocondriales pueden estar causadas por mutaciones en el ADN mitocondrial (ADNmt) o en genes nucleares que codifican proteínas mitocondriales.
2. El ADNmt codifica 22 ARN de transferencia (ARNt), 2 ARN ribosómicos (ARNr) y 13 ARNm.
3. Los 13 ARNm se traducen en 13 subunidades polipeptídicas de los complejos de la cadena respiratoria.
4. La mayoría de las proteínas mitocondriales está codificada por ADN nuclear, y estas proteínas se traducen en el citoplasma y luego se transportan a la mitocondria.
5. Parece que existe cierto control nuclear de la replicación del genoma mitocondrial.

Fisiopatología

1. Se han identificado mutaciones en varios genes del ADNmt que codifican el ARNt. Los trastornos debidos a estas mutaciones (p. ej., epilepsia mioclónica con fibras rojas rotas [MERRF] y miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a accidente cerebrovascular [MELAS]) tienen un patrón de herencia mitocondrial habitual (p. ej., sólo de madre a hijos e hijas).
2. Algunos trastornos están causados por mutaciones en los genes nucleares responsables de la replicación del ADNmt (p. ej., síndromes de agotamiento del ADNmt, encefalopatía neurogastrointestinal mitocondrial y oftalmoplejía externa progresiva). Estos trastornos pueden heredarse de manera autosómica recesiva o dominante.
3. Otros trastornos están asociados a eliminaciones extensas simples del ADNmt pero se dan esporádicamente (p. ej., síndrome de Kearns-Sayre).

Pronóstico

El pronóstico depende del subtipo específico. La mayoría de los trastornos está asociado a una esperanza de vida reducida.

Diagnóstico

Cuadro clínico

1. La presentación clínica de los distintos tipos de miopatías mitocondriales es bastante heterogénea.

2. Los signos comprenden baja estatura, escoliosis, ptosis, oftalmoparesia, debilidad proximal, miocardiopatía, neuropatía, hipoacusia, neuropatía óptica, retinopatía pigmentaria, endocrinopatía, crisis mioclónicas, ataxia, cefaleas, síntomas parecidos al accidente cerebrovascular (incluida la ceguera cortical), gastroparesia y seudobstrucción intestinal.

Datos de laboratorio

1. La concentración sérica de CK puede ser normal o estar elevada.
2. El ECG puede poner de manifiesto anomalías de la conducción en algunos trastornos (p. ej., síndrome de Kearns-Sayre).
3. Las concentraciones de lactato en el suero y el LCR pueden ser normales o estar elevadas.
4. La RM del cerebro puede ser anómala (p. ej., MELAS).

Histopatología

1. Las anomalías histopatológicas observadas en las biopsias de músculo de las distintas miopatías mitocondriales son inespecíficas.
2. Las anomalías mitocondriales quedan reflejadas en la tinción tricrómica de Gomori modificada, en que la acumulación subsarcolémica de mitocondrias anómalas se tiñe de rojo y confiere a las fibras musculares anómalas su aspecto característico (fibras rojas rotas).
3. También se utilizan habitualmente tinciones para las enzimas oxidativas (nicotinamida adenina dinucleótido [NADH], succinato deshidrogenasa [SDH] y citocromo oxidasa [COX]) a fin de diagnosticar las miopatías mitocondriales.
4. Las alteraciones ultraestructurales de las mitocondrias son evidentes en la EMG. Estas alteraciones comprenden un mayor número de mitocondrias de aspecto normal, mitocondrias engrosadas con crestas anómalas y mitocondrias con inclusiones paracristalinas.
5. Las enzimas mitocondriales específicas (componentes de la cadena respiratoria) pueden poner de manifiesto una menor actividad.
6. Pruebas genéticas: pueden demostrarse mutaciones del ADNmt en los leucocitos, pero la especificad aumenta si las mutaciones se buscan en el tejido muscular.

Tratamiento

1. No existe ningún tratamiento farmacológico de eficacia probada para la mayoría de las miopatías mitocondriales.
2. Recomiendo que los pacientes tomen la coenzima Q (la dosis pediátrica es de 30

mg/día; los adultos reciben de 150-1200 mg/día).

3. Así mismo, recomiendo a los pacientes que tomen monohidrato de creatina (5-10 g/día).
4. Los pacientes con MERRF y un trastorno por crisis mioclónicas asociado deben recibir tratamiento con antiepilépticos.
5. Los pacientes y sus médicos deben ser conscientes de que las personas con miopatías mitocondriales pueden ser muy sensibles a los sedantes y los anestésicos que pueden llevar a hipoventilación alveolar e insuficiencia respiratoria.
6. A los pacientes con una CVF por debajo del 50 % o con disfunción respiratoria sintomática se les ofrece apoyo ventilatorio no invasivo, normalmente BiPAP.
7. Se administra hormonoterapia restitutiva para las endocrinopatías específicas asociadas.
8. Puede que sea necesaria la implantación de un marcapasos debido a los defectos asociados de la conducción cardíaca.
9. Puede practicarse cirugía palpebral para reparar la ptosis siempre que haya suficiente fuerza facial para permitir el cierre completo del ojo.
10. Los pacientes con discinesia intestinal grave pueden necesitar la colocación de un tubo de GEP o alimentación parenteral para el apoyo nutricional.
11. Las ortesis de tobillo-pie pueden ser beneficiosas en los pacientes con debilidad en la porción distal de las extremidades inferiores.

Bibliografía

Trastornos de la unión neuromuscular

Achiron A, Barak Y, Miron S, et al. Immunoglobulin treatment in refractory myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2000;23:551–555.

Amato AA, Russell J. *Neuromuscular Disease.* New York: McGraw-Hill; 2008.

Baek WS, Bashey A, Sheean GL. Complete remission induced by rituximab in refractory, seronegative, muscle-specific, kinase-positive myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(7):771.

Cherington M. Clinical spectrum of botulism. *Muscle Nerve.* 1998;21:701–710.

Ciafaloni E, Nikhar NK, Massey JM, et al. Retrospective analysis of the use of cyclosporine in myasthenia gravis. *Neurology.* 2000;55:448–450.

Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med.* 1994;330:1797–1810.

Engel AG, Ohno K, Sine SM. Congenital myasthenic syndrome: recent advances. *Arch Neurol.* 1999;56:163–167.

Evoli A, Batocchi AP, Minisci C, et al. Therapeutic options in ocular myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord.* 2001;11:208–216.

Gajdos P, Chevret S, Clair B, et al. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurol.* 1997;41:789–796.

Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia

gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2000;55:7–15.
Hain B, Jordan K, Deschauer M, et al. Successful treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis with rituximab. *Muscle Nerve.* 2006;33(4):575–580.
Harper CM, Engel AG. Quinidine sulfate therapy for the slow-channel myasthenic syndrome. *Ann Neurol.* 1998;43:480–484.
Hoch W, McConville J, Helms S, et al. Autoantibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med.* 2001;7: 365–368.
Howard JF. Intravenous immunoglobulin for the treatment of acquired myasthenia gravis. *Neurology.* 1998;51(suppl 5):S30–S36.
Illa I, Diaz-Manera J, Rojas-Garcia R, et al. Sustained response to rituximab in anti-AChR and anti-MuSK positive Myasthenia Gravis patients. *J Neuroimmunol.* 2008;201–202:90–94.
Kaminski HJ, Daroff RB. Treatment of ocular myasthenia: steroids only when compelled. *Arch Neurol.* 2000;57:752–753.
Kincaid JC. Tick bite paralysis. *Semin Neurol.* 1990;10:32–34.
Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology.* 2007;68(2): 99–109.
Müller JS, Herczegfalvi A, Vilchez JJ, et al. Phenotypical spectrum of *DOK7* mutations in congenital myasthenic syndromes. *Brain.* 2007;130(6):1497–1506.
Muscle Study Group. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology.* 2008;71(6):394–399.
Newsom-Davis J. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Curr Treat Options Neurol.* 2001;3: 127–131.
Palace J, Lashley D, Newsom-Davis J, et al. Clinical features of the DOK7 neuromuscular junction synaptopathy. *Brain.* 2007;130(6):1507–1515.
Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology.* 1998;50:1778–1783.
Palace J, Wiles CM, Newsom-Davis J. 3,4-Diaminopyridine in the treatment of congenital (hereditary) myasthenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991;54: 1069–1072.
Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, et al. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology.* 2008;71(6): 400–406.
Sanders DB, Massey JM, Sanders LL, et al. A randomized trial of 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology.* 2000;54:603–607.
Selcen D, Milone M, Shen XM, et al. Dok-7 myasthenia: phenotypic and molecular genetic studies in 16 patients. *Ann Neurol.* 2008;64(1):71–87.
Rabinstein A, Wijdicks EF. BiPAP in acute respiratory failure due to myasthenic crisis may prevent intubation. *Neurology.* 2002;59:1647–1649.
Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, et al. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in

myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;681:539–551.

Miopatías adquiridas

Amato AA, Barohn RJ. Idiopathic inflammatory myopathies. *Neurol Clin.* 1997;15: 615–648.

Amato AA, Barohn RJ. Evaluation and treatment of inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* In press.

Amato AA, Gronseth GS, Jackson CE, et al. Inclusion body myositis: clinical and pathological boundaries. *Ann Neurol.* 1996;40:581–586.

Amato AA, Russell J. *Neuromuscular Disease.* New York: McGraw-Hill; 2008.

Badrising UA, Maat-Schieman MLC, Ferrari MD, et al. Comparison of weakness progression in inclusion body myositis during treatment with methotrexate or placebo. *Ann Neurol.* 2002;51:369–372.

Chahin N, Engel AG. Correlation of muscle biopsy, clinical course, and outcome in PM and sporadic IBM. *Neurology.* 2008;70:418–424.

Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis. *N Engl J Med.* 1991;325:1487–1498.

Dalakas, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immunoglobulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1993; 329:1993–2000.

Darrow DH, Hoffman HT, Barnes GJ, et al. Management of dysphagia in inclusion body myositis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992;118:313–317.

Lacomis D, Zochodne DW, Bird SJ. Critical illness myopathy. *Muscle Nerve.* 2000; 23:1785–1788.

Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):601–607.

Miopatías hereditarias

Amato AA, Russell J. *Neuromuscular Disease.* New York: McGraw-Hill; 2008.

Andrews CT, Taylor TC, Patterson VH. Scapulothoracic arthrodesis for patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 1998;8:580–584.

Angelini C, Pegoraro E, Turella E, et al. Deflazacort in Duchenne dystrophy: study of long-term effect. *Muscle Nerve.* 1994;17:386–391.

Backman E, Henriksson KG. Low-dose prednisolone treatment in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 1995;5:233–241.

Bonifati MD, Ruzza G, Bonometto P, et al. A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 2000;23: 1344–1347.

DiMauro S, Lamperti C. Muscle glycogenoses. *Muscle Nerve.* 2001; 24: 984–999.

Fenichel G, Pestronk A, Florence J, et al. A beneficial effect of oxandrolone in the treatment of Duchenne muscular dystrophy: a pilot study. *Neurology.* 1997;48: 1225–1226.

Fenichel GM, Florence JM, Pestronk A, et al. Long-term benefit from prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology.* 1991;41:1874–1877.

Fenichel GM, Griggs RC, Kissel J, et al. A randomized efficacy and safety trial of oxandrolone in the treatment of Duchenne dystrophy. *Neurology.* 2001;56: 1075–1079.

FSH Study Group. A prospective, quantitative study of the natural history of facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD): implications for therapeutic trials. *Neurology.* 1997;48:38–46.

Griggs RC, Moxley RT, Mendell JR, et al. Duchenne dystrophy: randomized, controlled trial of prednisone (18 months) and azathioprine (12 months). *Neurology.* 1993;43:520–527.

Haller RG. Treatment of McArdle's disease. *Arch Neurol.* 2000;57:923–924.

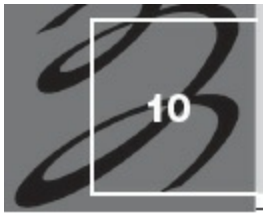
Iannaccone ST, Nanjiani Z. Duchenne muscular dystrophy. *Curr Treat Options Neurol.* 2001;3: 105–117.

Jackson CE, Barohn RJ, Ptacek LJ. Paramyotonia congenita: abnormal short exercise test, and improvement after mexiletine therapy. *Muscle Nerve.* 1994;17:763–768.

Ketenjian AY. Scapulocostal stabilization for scapular winging in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg Am.* 1978;60:476–480.

Moxley RT III. Myotonic disorders in childhood: diagnosis and treatment. *J Child Neurol.* 1997;12:116–129.

Tawil R, McDermott MP, Brown R Jr, et al. Randomized trials of dichlorphenamide in the periodic paralyses. *Ann Neurol.* 2000;47:46–53.



10 DOLOR CRÓNICO

Robert D. Helme

DOLOR CRÓNICO

Introducción

Definiciones

1. El *dolor* es una experiencia sensitiva y emocional desagradable que está asociada a una lesión hística posible o real.
2. El *dolor crónico* es el dolor que persiste una vez transcurrido el período de curación normal o el dolor procedente de cualquier fuente que está presente durante más de 6 meses.
3. Otros términos útiles, especialmente en el dolor oncológico:
- **a.** El *dolor intercurrente* es el que aparece de manera inesperada en presencia de analgesia de fondo estable.
- **b.** La *esfumación de la respuesta* (períodos *off)* es el dolor que aparece entre las dosis habituales de analgésico debido a unas concentraciones hísticas eficaces decrecientes entre las dosis.
- **c.** El *dolor incidental* es el que tiene lugar con el movimiento y comporta un origen osteomuscular o afectación ósea provocada por el cáncer.
- **d.** El *dolor de rebote* es el dolor excesivo que aparece tras la desaparición del efecto analgésico.

Epidemiología

1. Según la definición, hasta el 20% de los adultos atendidos por médicos de cabecera sufren dolor crónico.
2. El dolor crónico aumenta con la edad entre los 20 y los 60 años, principalmente debido a las afecciones artríticas. Luego se estabiliza y, en torno a los 80 años, se produce una disminución de la frecuencia.
3. Un 50% de los enfermos de cáncer sufre dolor en algún momento de su enfermedad; con frecuencia, el dolor se convierte en el centro de atención del tratamiento clínico.

Modelo biopsicosocial de dolor crónico benigno

1. La relación entre la cantidad de estímulo nociceptivo y el grado de dolor comunicado o las conductas relacionadas con el dolor depende de factores sociales, psicológicos y biológicos.
2. El nivel de sufrimiento y la expresión afectiva y conductual del dolor están mediados

por reacciones caracterológicas y cognitivas al estímulo nociceptivo y su contexto ambiental (p. ej., el dolor oncológico genera temor y exagera la experiencia del dolor).

3. Los cambios en el dolor experimentado, el estado de ánimo del paciente y las conductas que manifiesta a menudo no son sincrónicos. Una mejoría del dolor no siempre va seguida de una mejoría equivalente del estado de ánimo y de la función.
4. El tratamiento del dolor crónico exige que el clínico incluya la naturaleza multidimensional de la experiencia del dolor, adapte los tratamientos y dé consejos en consecuencia.

Clasificación

El dolor puede clasificarse según su mecanismo patógeno.

1. Dolor nociceptivo: provocado por una lesión hística directa con la estimulación resultante de los nocirreceptores situados en las fibras aferentes Aδ y C.
   - **a.** Algunos ejemplos de dolor nociceptivo somático profundo son la artropatía y el dolor de espalda.
   - **b.** El dolor nociceptivo somático superficial comprende las lesiones cutáneas por traumatismo, los estímulos químicos y térmicos, y la irritación de las membranas mucosas.
   - **c.** El dolor nociceptivo visceral puede ser consecuencia de lesiones en las cápsulas de los órganos sólidos o la distensión de una víscera hueca.
2. Dolor neuropático: provocado por la lesión de los componentes sensitivos del sistema nervioso e independiente de la lesión somática.
   - **a.** El dolor neuropático periférico tiene su origen en la activación de los nervios aferentes, especialmente los que están asociados a los nocirreceptores; algunos ejemplos son las lesiones posquirúrgicas, la neuralgia postrerpética, la neuropatía diabética, el neurinoma traumático, la compresión o la irritación de las raíces nerviosas, el dolor del miembro fantasma, las neuralgias y la causalgia.
   - **b.** El dolor neuropático central aparece cuando la patología de los elementos del sistema nervioso central (SNC) está implicada en la transmisión de los estímulos nociceptivos, por ejemplo, en el accidente cerebrovascular, el traumatismo medular, la siringomielia y la esclerosis múltiple, que afectan al tálamo, al tracto espinotalámico o a las zonas de entrada de las raíces posteriores.
3. Dolor psicológico: es el tipo más frecuente y está asociado a factores psicológicos (ansiedad y depresión) en respuesta a un trastorno médico general. Pueden verse ejemplos en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales,* 4.ª edición (DSM-IV).
4. Mixto: algunos ejemplos son el cáncer y la patología degenerativa de la columna vertebral.
5. Incierto: algunos ejemplos son la fibromialgia y la algodistrofia.

Fisiopatología

Mecanismos fisiológicos

1. Vías del dolor.

- **a.** Los nocirreceptores (p. ej., vaniloides dependientes de iones, opioides dependientes de ligandos, 5-hidroxitriptamina [5-HT]) están situados en aferentes primarias de pequeño diámetro (mecánicas, térmicas, químicas y polimodales) que entran en el asta posterior de la médula espinal y terminan predominantemente en las láminas 1, 2 (neuronas nociceptivas específicas) y 5 (neuronas de amplio espectro dinámico).
- **b.** La información aferente modificada se transmite para comunicar los núcleos del tronco encefálico y la porción mediolateral del tálamo predominantemente a través de las vías espinotalámicas.
- **c.** Los impulsos talámicos se transmiten a la corteza somática primaria ([corteza sensitivomotora] SM1, SM2), la corteza límbica (circunvolución del cíngulo e ínsula) y la corteza prefrontal.
- **d.** La modulación descendiente (excitadora e inribidora) tiene lugar a través de los tractos descendientes, con origen en la sustancia gris periacueductal y las vías reticuloespinales (fascículo posterolateral de la médula espinal).

2. Sensibilización.

- **a.** La sensibilización periférica de los nocirreceptores tiene lugar a partir de la estimulación nociva y no nociva reiterada o constante. Los mecanismos incluyen:

1) Mediadores inflamatorios, citocinas, prostaglandinas, neuromediadores y factores tróficos.

2) Transmisión efáptica.

3) Modulación del sistema nervioso simpático.

- **b.** La sensibilización central tiene lugar mediante:

1) Regulación por incremento de los sistemas excitadores (p. ej., glutamato a través de los receptores de *N*-metil-D-aspartato [NMDA]).

2) Inhibición de los sistemas inhibidores (p. ej., ácido γ-aminobutírico [GABA], glicina).

3) Alteración del tejido o la función del sistema nervioso (p. ej., proliferación neuroglial, pérdida neuronal, hiperexpresión de canales de sodio).

Mecanismos del dolor neuropático

1. Actividad espontánea y ectópica en las neuronas mecanosensitivas aferentes dañadas.

2. Actividad ectópica en las fibras C que quedan tras la lesión de otros tipos de fibras; esto puede ser la causa del mantenimiento de la sensibilización central del dolor neuropático.
3. Sensibilización central.
    a. Sensibilización progresiva *(windup):* aumento de la respuesta de las neuronas a los estímulos repetitivos de las fibras «C» con disminución del umbral de respuesta, sumación temporal y ampliación de los campos receptores.
    b. Hipersensibilidad por desaferenciación.

Mecanismos del dolor visceral

1. Los receptores de umbral alto que normalmente están activos cuando se produce una lesión aguda se sensibilizan con la estimulación prolongada.
2. Los mecanorreceptores «inactivos» que normalmente están quiescentes se activan ante estímulos polimodales durante la inflamación visceral.
3. La columna posterior transmite alguna información nociceptiva visceral, junto con otras vías nociceptivas tradicionales.
4. El dolor visceral provoca la activación de una parte distinta de la corteza del cíngulo anterior en comparación con el dolor somático.
5. Con una menor densidad de inervación de un órgano se produce una menor resolución temporal y espacial del dolor visceral.
6. El dolor referido y las respuestas neurovegetativas tienen un umbral más bajo de expresión cuando hay dolor visceral.

Pronóstico

1. La calidad de vida del paciente con dolor está determinada por el contexto más amplio de la actividad física, el estado de ánimo y la actividad social. El pronóstico es bueno si estos factores pueden controlarse.
2. El dolor crónico responde mal al tratamiento farmacológico.
    a. En torno al 30% de los pacientes responde satisfactoriamente a largo plazo al tratamiento sólo con opioides. No obstante, la mitad suspende el tratamiento debido a toxicidad u otras razones.
    b. Hasta el 50% de los pacientes con dolor neuropático experimenta una reducción moderada del dolor con fármacos adyuvantes no opioides (como se indica más adelante, estos comprenden los antiepilépticos y antidepresivos). Sólo entre el 10% y el 20% de los pacientes consigue un alivio total del dolor con este tratamiento. El efecto analgésico de estos fármacos de segunda línea disminuye con el tiempo.
3. Cerca del 85% de los pacientes con dolor oncológico responde satisfactoriamente al

tratamiento tradicional con opioides y no opioides. Los factores que pronostican una mala respuesta en el dolor oncológico comprenden el dolor neuropático, el dolor incidental (dolor con el movimiento), dolores múltiples por distintos mecanismos, el dolor que se ha vuelto persistente, los efectos adversos del tratamiento que son difíciles de controlar y los antecedentes de drogadicción o alcoholismo.

4. En los pacientes con dolor crónico benigno, los factores psicosociales desadaptativos se han denominado «banderas amarillas» y comprenden:

a. Actitudes y creencias desadaptativas

1) Creer que el dolor significa una lesión continuada o que será extremadamente discapacitante.

2) Creer que el dolor debe suprimirse para que sea posible una mejora de la función física.

3) Interpretación errónea catastrófica de las experiencias relacionadas con el dolor.

4) Creer que el dolor es incontrolable.

5) Creer que el tratamiento pasivo (p. ej., fármacos) es más útil que el tratamiento activo (participativo) (p. ej., rehabilitación).

b. Conductas desadaptativas

1) Guardar reposo prolongado para aliviar el dolor.

2) Reducción de los niveles de actividad, especialmente en las actividades cotidianas personales.

3) Dependencia excesiva de dispositivos de ayuda.

4) Ingestión elevada de alcohol y otras sustancias desde la aparición del dolor.

5) Participación irregular en el ejercicio físico.

c. Malas experiencias diagnósticas y terapéuticas previas

1) Sanción de la discapacidad y provisión insuficiente de intervenciones que mejorarían la función por parte del profesional sanitario.

2) Diagnósticos o consejos contradictorios respecto a la capacidad funcional.

3) Profesional sanitario centrado en una perspectiva biomédica.

4) No se han cumplido las valoraciones demasiado optimistas de los efectos beneficiosos de los tratamientos.

d. Respuestas emocionales desadaptativas

Comprenden frustración, depresión, ira contra sí mismo y contra los demás, ansiedad (incluida una mayor ansiedad a las sensaciones corporales benignas o hipervigilia) y miedo al movimiento.

e. Relaciones familiares disfuncionales

1) Cónyuge sobreprotector o solícito.

2) Malas relaciones familiares generales.

3) Falta de apoyo social.

f. Condiciones laborales

1) Directivos que no prestan apoyo en el lugar de trabajo.
2) Entorno laboral que es fuente de descontento.
3) Posibilidades reducidas de reincorporarse al trabajo gradualmente.
4) Falta de otras oportunidades laborales.

Diagnóstico

Formulación diagnóstica

1. Debe comprender un diagnóstico médico (siempre que sea posible), los factores psicológicos (tanto afectivos como cognitivos) y sociales que modulan la experiencia del dolor, y las conductas manifestadas por el paciente y la familia.
2. Un objetivo fundamental es identificar, si es posible, las patologías que pueden corregirse.

Evaluación general

1. También tiene que comprender una evaluación de los objetivos y las metas del paciente.

Evaluación médica

1. Debe comprender una descripción detallada del síntoma de dolor.
2. La localización del dolor y su irradiación y referencia.
3. La gravedad del peor dolor, el dolor mínimo y el dolor medio debe puntuarse mediante una escala (p. ej., el *Brief Pain Inventory* [BPI]):
   a. Escala numérica (0-10, 0-20 o 1-100).
   b. Escala verbal (p. ej., leve, moderado, grave, horrible, insoportable).
   c. Escala visual analógica (EVA) (señalar la gravedad del dolor en una línea de 10 cm que indica «sin dolor» en un extremo y «máxima intensidad de dolor» en el otro o que tiene indicadores numéricos progresivos; BPI; *Gracely Box Scales)*.
4. Características cronológicas: dolor constante, intermitente, paroxístico o persistente.
5. Factores que modulan la intensidad del dolor, en particular los factores desencadenantes, agravantes y mitigantes.
6. Descriptores de calidad: algunos ejemplos útiles obtenidos del Cuestionario del dolor de McGill son: sordo, agudo, urente, punzante y pulsátil.
7. Hay que tomar nota de los signos neurovegetativos acompañantes, entre los cuales alteraciones distróficas de la piel, las uñas y el cabello, y alteraciones localizadas de la temperatura, la sudoración y el color de la piel.

8. Hay que tomar nota de otros síntomas neurológicos (disestesias como las experiencias de hormigueo y electricidad, parestesias, analgesia, etc.) y síntomas musculares (debilidad, rigidez y restricción articular).

9. Algunos signos indican una enfermedad subyacente grave y justifican una evaluación posterior: el dolor que despierta al paciente por la noche; el dolor persistente que no se modifica con ningún analgésico; signos sistémicos como pérdida de peso o fiebre idiopática o malestar; síntomas que indican enfermedad orgánica específica, y el deterioro neurológico progresivo.

10. Aparte de un estudio diagnóstico inicial razonable, se evita la búsqueda incesante de un diagnóstico «definitivo» a menos que sean aplicables los factores anteriormente mencionados.

Presentación afectiva

1. Lo ideal sería cuantificar este aspecto, ya sea mediante cuestionarios psicométricos normalizados o mediante métodos de autoseguimiento (medidas numéricas, diarios). No obstante, es posible valorar los efectos de manera general a partir de la consulta, y la impresión debe anotarse como parte fundamental de la anamnesis y la exploración física del dolor.

2. La ansiedad puede abarcar desde la irritación leve hasta un trastorno psiquiátrico definido con crisis de angustia (p. ej., trastorno por estrés postraumático). El Inventario de ansiedad de Beck es una buena medida para cuantificar los síntomas de ansiedad. En los estados de ansiedad, con frecuencia hay una mayor conciencia somática de los síntomas benignos y a menudo éstos se interpretan mal (se exageran).

3. La depresión oscila entre la disforia leve y la depresión grave con ideas suicidas. Los síntomas somáticos de la depresión (insomnio, falta de energía, alteración del peso, etc.) con frecuencia forman parte del síndrome de dolor crónico y no deben atribuirse automáticamente a la depresión. En todos los pacientes con dolor crónico hay que evaluar las ideas suicidas. El Inventario de depresión de Beck, la Escala de depresión de Zung y la *Center for Epidemiological Studies-Depression Scale* son medidas útiles. La Escala de depresión geriátrica está diseñada para los ancianos.

4. El miedo al movimiento se ha identificado como un importante factor afectivo que pronostica discapacidad. La Escala Tampa para la kinesiofobia es una medida para cuantificar este factor.

5. Hay que identificar la ira y la hostilidad contra sí mismo y contra los profesionales sanitarios, los familiares y los directivos en el entorno profesional. Con frecuencia, los pacientes también se sienten frustrados por la ausencia de mejoría de su afección.

Trastornos psiquiátricos como principal explicación del dolor

1. Este diagnóstico debe realizarse con cuidado. La prevalencia del dolor psicógeno

verdadero o primario es baja. Preferentemente, esto ha de evaluarlo un psiquiatra o un psicólogo en una clínica multidisciplinar. Algunos ejemplos son los trastornos somatomorfos, los trastornos de conversión, la hipocondría y el trastorno por dolor psicógeno (v. el DSM-IV para obtener detalles sobre estas entidades).

Evaluación de la conducta

1. Hay que tomar nota de las conductas de búsqueda de salud y, si es posible, cuantificarlas. Por ejemplo, el número de veces que el paciente ha acudido al médico de la zona la semana anterior, el número de especialistas que el paciente ha consultado o piensa consultar y el número de fármacos que ha tomado.
2. Se toma nota de las conductas específicas del dolor, como los gestos de dolor, la rigidez involuntaria y los gemidos.
3. Muchos pacientes están en mala forma física y presentan debilidad y rigidez generalizadas. Hay que evaluar las conductas relacionadas con la actividad, como la evitación de ciertas actividades y los períodos de reposo prolongados. Para ello, es preciso cuantificar las actividades cotidianas y las actividades sociales en las que participa el paciente.
4. «Objetivos de conducta». Hay que pedirle al paciente que identifique unos objetivos realistas que puedan cumplirse durante el tratamiento.

Procesos cognitivos relacionados con el dolor

1. Los procesos cognitivos son importantes para modificar la experiencia del dolor. Estas actitudes, creencias o percepciones deben identificarse y corregirse durante el tratamiento. Algunos ejemplos pertinentes de pruebas psicométricas son la *Survey of Pain Attitudes* y el *Coping Strategies Questionnaire*.
2. Las creencias sobre el dolor comprenden:
   a. Que el dolor es signo de una enfermedad grave o potencialmente terminal.
   b. Los pacientes que creen que pueden controlar su dolor tienen un mejor estado de ánimo, mientras que aquellos que creen que su dolor es incontrolable o que sólo puede controlarse con medicación o por los profesionales sanitarios tienen un peor estado de ánimo.
   c. Los pacientes que creen que pueden alcanzar sus objetivos a pesar de su dolor funcionan mejor y tienen un afecto más positivo.
   d. Las creencias sobre el daño, dañar la parte del cuerpo que duele y crear más lesiones se traducen en la evitación del uso de esa parte del cuerpo y empeoran la discapacidad derivada del dolor.
3. Estilos y estrategias de afrontamiento. Los pacientes que por naturaleza evitan enfrentarse a los problemas evolucionan peor que los que se enfrentan a los

problemas vitales. Las estrategias de afrontamiento pasivas y la reactividad emocional llevan a un peor pronóstico.

Variables psicosociales

1. Pueden ser importantes en el tratamiento del dolor crónico y comprenden:
- **a.** Relaciones con la persona amada, en particular el grado de preocupación en la relación.
- **b.** Entorno laboral.
- **c.** Apoyos sociales.
- **d.** Hogar y entorno inmediato.

Otras cuestiones

1. Comprenden los litigios y las actitudes espirituales. Estas últimas son especialmente pertinentes en el tratamiento del dolor oncológico y en la evaluación del riesgo de suicidio.

Signos físicos en la exploración del paciente con dolor crónico

1. Hay que llevar a cabo una exploración osteomuscular y neurológica meticulosa. El neurólogo debe observar las deformidades, la amplitud de movimiento articular pasivo y activo, las crepitaciones y los signos de inflamación, entre ellos el dolor al final de la amplitud de movimiento y el dolor con la palpación local. Como parte de la exploración osteomuscular, hay que determinar el número de puntos sensibles de «fibrositis».

2. Los signos neurológicos comprenden:
- **a.** Disminución o ausencia de la sensibilidad a las modalidades sensitivas primarias aparte del dolor, entre ellas tacto ligero, frío, calor, vibración y sentido de la posición, y la correspondencia para reconocer la distribución anatómica.
- **b.** Hipoalgesia: reducción de la sensibilidad, clasificada según la distribución anatómica (p. ej., dermatoma, nervio).
  - **1)** Hiperalgesia: aumento del dolor comunicado a partir de un estímulo que por lo general es doloroso (principalmente un pinchazo, pero también pueden ser estímulos mecánicos, térmicos o químicos), incluida una disminución del umbral de respuesta. Este fenómeno se observa a menudo en una distribución no anatómica.
  - **2)** Hiperpatía: aumento de la reacción a un estímulo doloroso (normal mecánico pero puede ser térmico), especialmente a estímulos repetitivos, y a menudo acompañados de un aumento del umbral del estímulo nocivo. Se observa con

frecuencia en una distribución no anatómica. El dolor provocado puede persistir durante segundos o de minutos a horas.

3) Alodinia: dolor debido a un estímulo que normalmente no provoca dolor (p. ej., tacto, roce de la piel, estímulos fríos y calientes).

Síndromes de dolor especiales

Dolor nociceptivo

1. Es el dolor que se origina en los receptores de dolor de los nervios aferentes primarios en los huesos, los músculos, las articulaciones, el tejido conjuntivo y la piel.

2. Se describe como sordo, con sensaciones agudas momentáneas superpuestas, aunque los pacientes utilizan muchos otros términos descriptivos. El dolor está bien localizado en el lugar de la patología y a menudo la palpación es dolorosa (hiperalgesia por presión mecánica).

3. Puede que haya dolor referido solo o adicional, que puede imitar el dolor de tipo neuropático. Por ejemplo, la destrucción de un disco puede provocar ciática, incluso sin compresión radicular. El dolor esclerotógeno, que tiene su origen en el hueso, el periostio y los tendones, puede referirse a localizaciones distantes.

4. El movimiento tiende a reagudizar el dolor.

5. Hay signos de inflamación de forma variable.

Dolor neuropático

1. El dolor neuropático periférico aparece como consecuencia de las neuropatías periféricas (fibras pequeñas), las neuropatías por presión, las neuropatías localizadas y el dolor en el miembro fantasma tras una amputación. La afectación de las fibras «C» se manifiesta con la percepción anómala de la sensibilidad al calor, y la de las fibras «C» y «Aδ», con la alteración de la sensibilidad al frío.

2. La causa más frecuente de neuropatía aislada de fibras pequeñas es una diabetes incipiente o mal controlada. Las pruebas de detección, y la biopsia de músculo en determinados casos, pueden excluir la hipovitaminosis (especialmente una carencia nutricional), toxinas y drogas, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), síndromes paraneoplásicos y neuropatías hereditarias (p. ej., eritromelalgia, amiloidosis).

3. El dolor neuropático central comprende el dolor central tras un accidente cerebrovascular y el dolor debido a mielopatías, como por ejemplo un traumatismo, la esclerosis múltiple y la mielopatía relacionada con el VIH.

4. El dolor neuropático con frecuencia se describe como lancinante, urente y fulgurante. Puede haber dolor en la zona adormecida, cosquilleo o una sensación de hormigueo. El dolor que aparece en una zona de anestesia se denomina «anestesia dolorosa».

5. El dolor puede no tener un patrón dermatómico/de nervios periféricos en la anamnesis, pero con frecuencia tendrá una distribución o un patrón nervioso en la exploración física. Hay que identificar los patrones indicativos de lesión medular o cortical.
6. Ciertos movimientos provocan tracción nerviosa y reagudizan el dolor, por ejemplo, la elevación de la pierna en posición recta, el estiramiento femoral mediante la extensión de la cadera, las pruebas de posición contraída, y otros.
7. La exploración suele manifestar dolor provocado por los estímulos.
8. Los instrumentos de detección validados para determinar la probabilidad de que el dolor tenga un origen neuropático comprenden los cuestionarios DN4, LANSS *(Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs),* NPQ *(Neuropathic Pain Questionnaire), painDETECT* e *ID-Pain*.

Síndrome de dolor regional complejo

1. Cuando aparece dolor al cabo de días a semanas de una lesión somática, que puede haber sido grave o trivial, y hay un predominio distal de los signos anómalos, que supera lo previsto como consecuencia de la lesión, se diagnostica algodistrofia. Antes se empleaban los términos «distrofia simpática refleja» y «dolor de origen simpático», y en algunas circunstancias todavía son apropiados.
2. El dolor es predominantemente urente (a veces se denomina causalgia). Hay un dolor espontáneo y provocado (alodinia e hiperalgesia) que se propaga más allá de uno o más dermatomas y puede ocupar partes de varios dermatomas adyacentes.
3. Hay signos neurovegetativos acompañantes (edema, alteraciones espontáneas breves de temperatura y color, sudoración paroxística y persistente), signos motores leves esporádicos (deterioro progresivo, debilidad, temblor y distonía) y signos distróficos (atrofia de la piel y el cabello, alteraciones ungueales y osteoporosis subyacente)
4. En algunos pacientes el dolor se alivia mediante bloqueo simpático. Se dice que estos pacientes tienen un dolor mantenido por el sistema simpático. Uno de los focos de atención del tratamiento posterior en estos casos es el bloqueo simpático prolongado. Se dice que el resto de pacientes tiene un dolor independiente del sistema simpático.
5. En la causalgia existen indicios de lesión nerviosa, mientras que en la algodistrofia no. Normalmente, el dolor aparece en el momento de la lesión. Los signos son más prominentes en la distribución anatómica del nervio, pero el dolor puede propagarse a zonas más distantes, como en la algodistrofia. A menudo, el paciente muestra rigidez involuntaria de los miembros y puede presentar temblor o distonía.

Síndrome de fibromialgia

1. Este término describe un síndrome de dolor y dolorimiento crónico, persistente y generalizado que aparece principalmente en mujeres adultas. Las regiones predominantemente afectadas son el cuello, los hombros, la porción proximal de los

brazos y la cadera.

2. El American College of Rheumatology ha elaborado unos criterios diagnósticos que exigen como mínimo la presencia de 11 de 18 puntos sensibles específicos. Estos puntos se encuentran principalmente sobre vientres musculares o sus inserciones.
3. Suelen ser significativos el cansancio crónico, la baja resistencia y el insomnio.
4. Con frecuencia, esta afección también está asociada al síndrome de las piernas inquietas, colon irritable, síndrome de la vejiga irritable, intolerancia al frío, disfunción cognitiva e hipotensión arterial leve de origen neural o síndrome de taquicardia postural ortostática.
5. Con frecuencia hay depresión y ansiedad.
6. El mecanismo no está claro y algunos clínicos tienen dudas de que sea un estado patológico independiente, pero existe un consenso provisional de que una sensibilización central primaria subyace al dolor. La fibromialgia y los estados relacionados se consideran resistentes a los opioides y no responden a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). La respuesta a los antidepresivos es irregular. Se recomienda ejercicio físico y mental gradual.

Tratamiento

Generalidades

El tratamiento del dolor crónico benigno debe ir dirigido a todos los aspectos de la experiencia del dolor. Hay libros de texto especializados que exponen en detalle las estrategias de tratamiento en situaciones especiales, como por ejemplo el cáncer y los cuidados paliativos, las lesiones relacionadas con el trabajo y los extremos de edad. Aquí describimos los principios generales del tratamiento; las causas inusuales de dolor y su tratamiento, entre ellas las de origen neurológico, no se describen por separado. Lo ideal es evaluar y tratar a los pacientes en una clínica del dolor multidisciplinar si no responden adecuadamente a los tratamientos individuales en un período de tiempo razonable.

1. El dolor puede modificarse mediante el uso de fármacos, procedimientos anestésicos, tratamientos físicos y, como último recurso, intervenciones neuroquirúrgicas.
2. En general, para el dolor nociceptivo se prueba una pauta de potencia creciente de analgésicos de uso habitual, y para el dolor neuropático se añaden analgésicos adyuvantes sucesivos. El tratamiento con diversos fármacos puede estar indicado después de que estas estrategias por separado hayan resultado ineficaces, pero existen indicios escasos a favor de esta táctica.
3. Los fármacos y los procedimientos modificadores de la enfermedad son muy satisfactorios cuando se ofrecen en el contexto de un programa global de tratamiento del dolor.
4. Las dificultades emocionales del dolor crónico pueden tratarse con psicoterapia cognitivo-conductual o con técnicas de expresión emocional. Cuando la ansiedad es

importante o resistente a las medidas conservadoras, está indicado el uso concurrente de ansiolíticos o antidepresivos.

   a. Las conductas de miedo y evitación que limitan los movimientos también pueden tratarse con técnicas de psicoterapia cognitivo-conductual o conductual, como la exposición gradual. Las palabras tranquilizadoras casi nunca sirven de nada.

5. Hay que abordar la mala forma física con la práctica de actividad física gradual orientada a objetivos.

6. Las actitudes, las percepciones o las creencias disfuncionales deben tratarse mediante pedagogía y psicoterapia cognitivo-conductual.

7. Deben hacerse esfuerzos para orientar al cónyuge o cuidador. Hay que intentar realizar intervenciones en el lugar de trabajo y el hogar para mejorar el funcionamiento independiente. A veces también son necesarias técnicas de socialización y reafirmación personal.

8. Es necesario abordar el insomnio y la disfunción sexual en el momento oportuno.

9. La prevención de las recaídas mediante el ejercicio y la vigilancia continuados son un elemento esencial de la estrategia general de tratamiento.

10. Es importante tener presente que el funcionamiento físico y psicosocial es tan importante como el alivio del dolor. La mejora de la autoeficacia de la persona es importante para alcanzar estos objetivos.

11. La revisión regular de los objetivos y los avances con el fin de alcanzarlos resulta excepcionalmente útil.

Principios del tratamiento farmacológico

1. Por supuesto, el tratamiento farmacológico debe ir dirigido al presunto mecanismo del dolor.

2. Principios de la administración de analgésicos:

   a. El objetivo es utilizar la medicación de manera constante las 24 h del día.

   b. Pueden tomarse analgésicos adicionales de modo profiláctico si se tiene prevista una actividad que provocará dolor.

   c. Hay que plantearse la administración de medicación en función del dolor, principalmente en presencia de una reagudización imprevista del mismo (dolor intercurrente) que no puede controlarse con otros métodos. Es necesaria una adaptación a la pauta de administración las 24 h del día si el uso de medicación en función del dolor se convierte en la norma.

Analgésicos simples

1. Paracetamol.

   a. Se utiliza para el dolor nociceptivo leve de duración limitada. No mitiga el dolor

neuropático, pero puede ser útil cuando un componente nociceptivo reagudiza el dolor neuropático.

b. La dosis es de 500-1000 mg v.o. cada 6 h.

c. Hay que suspender el fármaco si una dosis de 4 g/día durante una semana no produce una analgesia importante.

d. Los efectos secundarios son mínimos, pero una sobredosis o dosis acumuladas excesivas pueden traducirse en insuficiencia hepática. Se ha descrito la prolongación de los tiempos de protrombina y hay que tener cuidado con los pacientes que toman anticoagulantes. La insuficiencia renal aguda y crónica es un riesgo adicional, especialmente en los diabéticos.

2. Antiinflamatorios no esteroideos.

a. Estos fármacos se utilizan para el dolor moderado, especialmente si tiene un origen inflamatorio. Hay que evitar el uso a largo plazo de los AINE cuando sea posible. Tienen un efecto beneficioso escaso o nulo en el dolor neuropático.

b. La eficacia de un AINE frente a otro no se ha demostrado claramente. No obstante, un paciente puede responder mejor a un fármaco que a otro. Puede intentar realizarse una prueba secuencial de distintos fármacos de esta clase en presencia de dolor inflamatorio.

c. Estos fármacos tienen capacidad para provocar reacciones alérgicas y efectos secundarios digestivos, insuficiencia renal, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca.

d. Los factores de riesgo de toxicidad digestiva comprenden:

1) Uso concurrente de dos fármacos o altas dosis de AINE.

2) Uso concurrente de anticoagulantes o corticoesteroides.

3) Edad superior a 65 años.

4) Antecedentes de úlcera gastroduodenal o hemorragia digestiva.

5) Presencia de enfermedades médicas concurrentes graves, como por ejemplo hipertensión arterial, diabetes, nefropatía, hepatopatía o enfermedad cardiovascular.

e. Estrategias para reducir la toxicidad digestiva:

1) Evitar los AINE que tienen más efectos adversos (p. ej., piroxicam y ketoprofeno) y utilizar fármacos con menos efectos adversos (p. ej., ibuprofeno y diclofenaco).

TABLA 10-1 Pautas de administración típicas

Fármaco	Intervalos de dosis (mg)	Intervalos de administración (h)
Indometacina	50-100	6-12
Diclofenaco	25-150	8-12
Ibuprofeno	200-1 600	6-8
Ketoprofeno	100-200	12-24
Naproxeno	250-1 000	12
Meloxicam	7,5-15	24
Celecoxib	100-200	12-24
Rofecoxib	12,5-25	24

2) Utilizar un inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol, 20 mg/día) o un análogo de la prostaglandina (p. ej., misoprostol, 200 *mg* 4 veces/día).

3) Utilizar un inhibidor de la ciclooxigenasa 2 (COX-2).

f. Inhibidores específicos de la COX-2.

1) Los inhibidores de la COX-2 tienen una menor toxicidad gastroduodenal que los AINE tradicionales. No obstante, el celecoxib pierde su efecto protector cuando se administra junto con el ácido acetilsalicílico.

2) Se ha demostrado que el rofecoxib comporta un mayor riesgo cardiovascular que el naproxeno.

3) Los inhibidores de la COX-2 deben utilizarse cuando sea necesario en los pacientes con artritis reumatoide o artrosis y alto riesgo de toxicidad digestiva con los AINE tradicionales.

4) Las pautas de administración habituales se presentan en la tabla 10-1.

Tramadol

1. El tramadol actúa en los receptores opioideos *m* y también aumenta la inhibición serotoninérgica y noradrenérgica de la transmisión nociceptiva.

2. Se utiliza para el dolor de moderado a grave. Es más útil en los pacientes con dolor nociceptivo que en los que sufren dolor neuropático.

3. El tramadol casi nunca produce crisis epilépticas, pero debe utilizarse con precaución en los pacientes con epilepsia o junto con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) o antidepresivos tricíclicos porque puede desencadenar un síndrome serotoninérgico. Otros efectos secundarios frecuentes son náuseas, sedación y sudoración. Las dosis excesivas pueden provocar depresión respiratoria.

4. La formulación de liberación inmediata puede administrarse cada 4-8 h y la formulación de liberación lenta, cada 12 h.

5. La dosis diaria total máxima es de 400 mg/día.

Opioides

Generalidades

1. Los opioides débiles, como la codeína o el dextropropoxifeno, se utilizan para el dolor moderado, y los opioides más potentes para el dolor maligno y benigno intenso cuando otros analgésicos no proporcionan suficiente alivio. Tiene que haber indicios de patología subyacente sensible a los opioides. No están indicados para la fibromialgia ni los síndromes relacionados. Para el dolor neuropático suelen ser necesarias dosis mayores.

2. Los efectos secundarios comprenden estreñimiento, náuseas, vómitos, insuficiencia respiratoria, confusión, sedación, hipotensión arterial y exantema.

3. Principios de la prescripción de opioides:

- **a.** Los opioides de acción prolongada deben administrarse las 24 h del día después de ajustar la dosis utilizando una formulación de acción corta.
- **b.** Hay que evitar las asociaciones de opioides.
- **c.** Generalmente, hay que evitar la meperidina/petidina en el dolor crónico, ya que existe un alto riesgo de neurotoxicidad por la acumulación de metabolitos.
- **d.** Es probable que deban probarse diferentes opioides para determinar cuál es más eficaz y tiene menores efectos secundarios.
- **e.** En el dolor maligno, si aparece tolerancia puede probarse la rotación de opioides o podrían utilizarse otras estrategias para aumentar el margen terapéutico. En el dolor benigno, el paciente debe someterse a una evaluación multidisciplinar antes de plantearse la rotación de opioides.
- **f.** Durante el período de ajuste de la dosis, hay que evitar conducir, operar maquinaria pesada y realizar tareas que exijan habilidades psicomotoras delicadas, pero estas actividades no están contraindicadas cuando se han alcanzado las dosis estables.

Principales opioides

1. Codeína.

- **a.** Normalmente se utiliza sola o como parte de un analgésico compuesto oral.
- **b.** Se metaboliza en morfina en el organismo, que es el compuesto activo. El 10% de los individuos caucásicos no puede metabolizar la codeína y no obtendrá analgesia.
- **c.** Por vía oral, 10 mg de codeína equivalen aproximadamente a 1 mg de morfina. La dosis inicial puede ser de sólo 8 mg 4 veces/día. La dosis máxima es de 60 mg 4 veces/día, ya que no se obtiene ningún beneficio terapéutico con mayores dosis y los efectos secundarios están relacionados con la dosis.

2. Morfina.

- **a.** Se metaboliza en morfina-3-glucurónido y morfina-6-glucurónido (es decir, un analgésico potente).

b. Puede administrarse por vía oral (v.o.) en una formulación de liberación inmediata o de liberación lenta. Las formulaciones de liberación lenta difieren ligeramente respecto a la farmacocinética y los pacientes no deben cambiar de una formulación a otra.

c. Otras vías de administración son bucal, subcutánea (s.c.), intramuscular (i.m.), intravenosa (i.v.), intratecal y epidural.

d. Una dosis inicial habitual v.o. o s.c. son 5-10 mg cada 3-4 h. En los ancianos debe utilizarse la mitad de esta dosis. La dosis máxima está determinada por la tolerancia.

e. Los compuestos de acción prolongada, como la metadona, deben administrarse las 24 h del día cuando se alcanza la dosis satisfactoria, y se permite una formulación de acción corta para el dolor intercurrente.

3. Oxicodona.

a. Es 1,5-2 veces más potente que la morfina.

b. Una dosis inicial habitual son 5 mg cada 4-6 h.

c. Hay disponible una formulación de liberación controlada con el inicio de la analgesia al cabo de 30-60 min y una duración de hasta 12 h. La dosis máxima está determinada por la tolerancia. Puede utilizarse una formulación de acción corta para el dolor intercurrente.

4. Hidromorfona.

a. La hidromorfona es unas cinco veces más potente que la morfina.

b. Puede administrarse por vía oral, parenteral o intrarraquídea.

c. Es altamente soluble y puede administrarse a dosis altas en pequeños volúmenes por vía parenteral. Esto también es una ventaja cuando se utiliza la vía subcutánea (p. ej., en cuidados paliativos). Es el opioide de elección en la insuficiencia renal aguda.

5. Fentanilo.

a. Está disponible en formulación bucal, transdérmica, parenteral y transmucosa.

b. Los parches transdérmicos están disponibles en concentraciones de 25, 50, 75 y 100 mg/h.

c. Los parches son eficaces durante 3 días y la semivida del fentanilo es de 15-20 h tras la retirada del parche.

d. Generalmente, el fentanilo debe evitarse en los pacientes que no han recibido tratamiento previo con opioides, pero no es una prohibición absoluta. Lo ideal es establecer una dosis estable de opioides antes de pasar a los parches de fentanilo.

e. El parche de 25 μg/h equivale a 60-100 mg de morfina oral. Las potencias crecientes de los parches corresponden a múltiplos de este valor de equivalencia.

f. El fentanilo transmucoso se utiliza para el dolor intercurrente en el cáncer. Es muy útil en el dolor incidental.

6. Buprenorfina.

- **a.** Este agonista parcial de los receptores opioideos está disponible en forma de comprimido sublingual, solución para uso intramuscular e intravenoso, y parche transdérmico.
- **b.** Los comprimidos de 200 mg se administran cada 6-8 h; los preparados parenterales se administran en una dosis de 300-600 mg cada 6-8 h.
- **c.** Los parches transdérmicos están disponibles en unas velocidades de absorción de 5, 10 y 20 mg/h y deben cambiarse semanalmente. Hay que tener cuidado en los pacientes con deterioro respiratorio o exposición reciente a los IMAO no selectivos. Los efectos secundarios son frecuentes, al igual que las interacciones farmacológicas, y deben comprobarse antes de su uso. En los pacientes que no han recibido tratamiento previo con opioides se evita el uso de estos fármacos.

7. Metadona.

- **a.** Posee las propiedades de un antagonista de los receptores de NMDA y puede resultar útil en el dolor crónico.
- **b.** Tiene una semivida variable, que se alarga con el uso prolongado.
- **c.** Su uso en los programas de desintoxicación de drogadictos ha reducido su aplicación en el control del dolor.
- **d.** La metadona deben utilizarla médicos con experiencia en su uso o que busquen una interconsulta.

Rotación de opioides

1. La rotación de opioides es una estrategia que aprovecha la existencia de tolerancia cruzada incompleta entre los opioides.

2. Debe sopesarse en los casos de tolerancia o efectos secundarios relacionados con la dosis.

3. Se calcula la dosis total de 24 h del opioide que se está utilizando y se convierte en la dosis equivalente de morfina oral. Luego, esta dosis se convierte en la dosis de 24 h del opioide deseado en la vía de administración deseada.

4. Si se va a cambiar a un opioide distinto de la metadona y el fentanilo, debe reducirse la dosis un 25-50%.

5. Si se va a cambiar a fentanilo transdérmico, no es necesario reducir la dosis.

6. El cambio a metadona deben realizarlo médicos con experiencia en su uso.

7. En la tabla 10-2 se muestran ejemplos de valores de equivalencia.

Opioides para el dolor benigno

1. Hay que informar al paciente de que se está realizando una prueba porque la eficacia de los opioides en esta situación no está demostrada.

TABLA 10-2 Ejemplos de valores de equivalencia

Opioide	Equivalente aproximado de morfina oral (1 mg)
Codeína 30 mg v.o.	3
Buprenorfina 0,2 mg s.l.	7,5
Petidina 50 mg i.m.	20
Hidromorfona 1 mg v.o.	5
Oxicodona 10 mg v.o.	15-20

i.m., intramuscular; s.l., sublingual; v.o., vía oral.

2. Hay que realizar una evaluación psicológica si es factible. En concreto, hay que determinar el riesgo de daño relacionado con los fármacos y la adicción.

3. Hay que informar al paciente del riesgo y de los beneficios del tratamiento con opioides y obtener el consentimiento informado.

4. Puede prepararse un contrato por escrito entre el paciente y el médico prescriptor que contenga información sobre la dosis, los efectos secundarios, las medidas de resultados y los límites de las cantidades recetadas.

5. Hay que evaluar al paciente a intervalos regulares para detectar conductas aberrantes y los efectos beneficiosos del tratamiento.

6. Hay que mantener la documentación clara.

7. El médico ha de estar atento a sus propias intenciones al recetar opioides a un paciente y estar preparado para restringir su uso si es necesario.

8. Aunque el médico no debe considerar a los pacientes que necesitan opioides como posibles drogadictos, tiene que ser consciente de las conductas que pueden indicar la posibilidad de daño relacionado con los fármacos.

9. Las conductas adictivas y que indican claramente abuso comprenden:

- **a.** Vender medicamentos de venta con receta.
- **b.** Falsificar recetas.
- **c.** Robar o tomar prestados fármacos.
- **d.** Inyectarse formulaciones orales de fármacos.
- **e.** Obtener medicamentos de venta con receta médica de fuentes no médicas.
- **f.** Abuso paralelo de drogas o alcohol.
- **g.** Aumentar reiteradamente la dosis sin autorización.
- **h.** Perder las recetas reiteradamente.
- **i.** Tratar de conseguir reiteradamente recetas de otros médicos o del servicio de urgencias sin informar al médico prescriptor o después de haber sido advertido de abstenerse de hacerlo.
- **j.** Deterioro de la función que parece relacionado con los fármacos.
- **k.** Evitar reiteradamente la modificación del tratamiento pese a los efectos secundarios físicos o psicológicos.

10. Otras conductas específicas de menor importancia comprenden:

- **a.** Quejarse agresivamente por la necesidad de más fármacos.
- **b.** Acumular fármacos durante los períodos de menos síntomas.
- **c.** Pedir fármacos específicos.
- **d.** Obtener abiertamente fármacos parecidos de otras fuentes.
- **e.** Aumentar la dosis sin autorización.
- **f.** Utilizar fármacos para tratar otros síntomas sin autorización.

11. Tratamiento de las conductas adictivas.

- **a.** Las conductas adictivas graves deben tratarse mediante la retirada gradual y la suspensión de los opioides, el tratamiento conjunto con un especialista en medicina de la adicción o el suministro de pequeñas cantidades muy frecuentemente (p. ej., diaria o semanalmente).
- **b.** Las conductas adictivas de menor importancia exigen una reevaluación del paciente (expectativas, idoneidad de la medicación, causa subyacente del dolor) y plantearse la posibilidad de cambiar el fármaco, realizar una prueba de orina o aumentar la frecuencia de suministro de la medicación. Hay que hacer hincapié en las conversaciones anteriores sobre los estados para recetar la medicación.

Analgésicos adyuvantes

Antidepresivos

1. Son muy eficaces para el dolor neuropático. Pueden tener algún efecto en las afecciones osteomusculares, como el dolor lumbar crónico y el síndrome de fibromialgia y las afecciones afines. Los efectos analgésicos son independientes de los efectos modificadores del estado de ánimo. Generalmente, los antidepresivos tricíclicos son los más eficaces, pero en la mayoría de los ensayos clínicos han mostrado limitaciones y se han hecho pocas comparaciones directas con otras clases de fármacos. Los ISRS y otras nuevas clases de antidepresivos desempeñan una función menos evidente.

2. Antidepresivos tricíclicos.

- **a.** El que mejor se ha estudiado es la amitriptilina. Otros antidepresivos tricíclicos utilizados habitualmente son la nortriptilina y la desipramina.
- **b.** La dosis inicial de amitriptilina es de 10-25 mg por la noche; es más baja en los ancianos y las personas de salud delicada. La dosis puede aumentarse 10-25 mg por la noche cada 3-7 días. La dosis ideal será la que tenga mayor eficacia y menos efectos secundarios. Si no se obtienen efectos beneficiosos con 75 mg por la noche durante 4 semanas, hay que abandonar esta estrategia. El intervalo de dosis de la desipramina es de 25-300 mg/día, el de la nortriptilina, 50-150 mg/día y el de la dosulepina, 100-200 mg/día.

c. Los efectos secundarios son sedación, náuseas, estreñimiento, hipotensión arterial ortostática, visión borrosa, xerostomía, precipitación de glaucoma de ángulo estrecho y retención de orina, especialmente en el anciano. Pueden aparecer arritmias en las personas con predisposición, como las que han padecido un infarto de miocardio reciente. Si la sedación es el factor limitante con la amitriptilina, está justificada una prueba de nortriptilina.

3. Otros antidepresivos.

a. Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (ISRN): recientemente se ha demostrado que la duloxetina es eficaz para tratar la neuropatía diabética dolorosa y el síndrome de fibromialgia. La dosis es de 30-60 mg 1 vez/día. Las reacciones adversas, especialmente las náuseas, son relativamente frecuentes. Pueden aparecer interacciones farmacológicas, entre ellas el síndrome serotoninérgico. La venlafaxina se ha utilizado en dosis de 37,5-300 mg/día para el dolor crónico. Los indicios de su eficacia son sólo anecdóticos.

b. ISRS: se han utilizado la paroxetina (20-40 mg/día) y el citalopram (20-40 mg/día). Es mejor reservar estos fármacos para los pacientes con depresión importante que precisa tratamiento farmacológico, o cuando otros fármacos adyuvantes no han demostrado eficacia.

Antiepilépticos

1. Los antiepilépticos se utilizan como analgésicos adyuvantes en el dolor neuropático. La pregabalina y la gabapentina se utilizan más a menudo que la fenitoína, el valproato sódico y la lamotrigina.

2. La carbamazepina es el fármaco más útil en las neuralgias verdaderas (neuralgia del trigémino, glosofaríngea y occipital, pero no «neuralgia» postherpética):

a. La dosis inicial es de 50 mg/día y se ajusta al alza cada 2-3 días en incrementos de 50 mg/día hasta que se observa tolerancia o una respuesta clínica.

b. Los efectos secundarios frecuentes comprenden efectos sobre el sistema nervioso central (sedación, náuseas, mareo, ataxia y diplopía), exantema, hiponatremia y hepatotoxicidad o mielotoxicidad.

c. Si la carbamazepina no tiene efecto, puede sustituirse por la oxcarbazepina. Otros fármacos (p. ej., baclofeno, gabapentina, lamotrigina, valproato, fenitoína y clonazepam) generalmente son menos útiles para tratar esta afección.

3. Gabapentina.

a. Se ha demostrado que la gabapentina actúa a través del bloqueo de los canales de calcio en el dolor neuropático. Las principales afecciones en que se ha demostrado que la gabapentina es eficaz comprenden la neuropatía periférica diabética y la neuralgia postherpética.

b. La dosis inicial es de 300 mg/día y puede aumentarse en 300 mg/día durante 3 días y luego cada semana hasta la aparición de una respuesta clínica o de efectos

secundarios. Por lo general, la dosis máxima es de 2400 mg/día fraccionada en tres tomas, pero se han utilizado eficazmente dosis mayores, de hasta 6000 mg/día. Hay que tener cuidado en los pacientes con insuficiencia renal, ya que el fármaco se excreta por vía renal. La ausencia de eficacia no impide realizar una prueba de pregabalina.

c. Los efectos secundarios comprenden mareo, ataxia y somnolencia. Su perfil de efectos secundarios es mejor que el de los antiguos antiepilépticos.

4. Pregabalina.

a. La pregabalina es el tratamiento que mejor ha probado su eficacia para el dolor neuropático, aunque los ensayos realizados son de corta duración. También actúa a través del bloqueo de los canales de calcio. Se han realizado ensayos clínicos en la neuropatía diabética dolorosa, la neuralgia postherpética, el dolor por lesión medular, el dolor tras un accidente cerebrovascular y, más recientemente, el síndrome de fibromialgia.

b. La dosis inicial es de 75 mg por la noche y se aumenta cada pocos días hasta 150 mg 2 veces/día. La dosis máxima es de 300 mg 2 veces/día. Normalmente, se observa un efecto beneficioso al cabo de 1-2 semanas. Hay que tener cuidado en los pacientes con insuficiencia renal, ya que el fármaco se excreta por vía renal. La ausencia de eficacia no impide realizar una prueba de gabapentina.

c. Los efectos secundarios comprenden mareo y ligero aturdimiento. Pueden aparecer visión borrosa y adormecimiento de las piernas idiopáticas. Con dosis mayores es posible observar aumento de peso.

5. Lamotrigina.

a. Algunos indicios anecdóticos sugieren que la lamotrigina es útil en la neuralgia del trigémino resistente al tratamiento, y en el dolor debido a una lesión medular u otras neuralgias. Un ensayo clínico ha demostrado un efecto beneficioso marginal en el dolor tras un accidente cerebrovascular. Se ha demostrado que las dosis eficaces oscilan en torno a los 400 mg/día.

6. Valproato sódico.

a. Los indicios de eficacia son escasos en un gran número de presuntas afecciones de dolor neuropático, entre ellas la cefalea postraumática. Generalmente, las dosis se mantienen bajas (p. ej., 200 mg 2 veces/día que se aumentan a 400 mg 2 veces/día), con lo cual se reducen los efectos secundarios que suelen aparecer con mayores dosis, como náuseas, alopecia, aumento de peso y temblor.

Otros fármacos para el dolor neuropático

1. La mexiletina se ha utilizado en la neuropatía diabética y otros estados de dolor en dosis de hasta 750 mg/día. La dosis inicial es de 50 mg/día y se aumenta en 50 mg/día cada 3 días hasta que se obtiene un beneficio clínico relevante, o hasta que aparecen efectos secundarios intolerables. Los efectos secundarios comprenden

arritmias cardíacas, alteraciones digestivas y temblores. Es necesario realizar una evaluación cardíaca, incluido un electrocardiograma (ECG), antes de su uso.

2. La lidocaína intravenosa o subcutánea puede ser útil en algunos casos de dolor neuropático resistente y, por tanto, se ha propuesto como prueba para predecir la eficacia de la mexiletina oral.

Fármacos tópicos

1. Existen numerosos medicamentos tópicos de venta con receta y sin receta. En conjunto, los fármacos tópicos son razonablemente seguros y merece la pena probarlos.
2. Se ha demostrado que la lidocaína tópica es eficaz para tratar el dolor neuropático, en concreto, en la neuralgia postherpética.
3. Los preparados de capsaicina tópica se han utilizado en el dolor osteomuscular y el dolor neuropático con efectos variables (p. ej., neuralgia postherpética). La capsaicina tópica está asociada a ardor. Hay que evitar la aplicación en las membranas mucosas.
4. Los AINE tópicos se han utilizado para el dolor neuropático, también con efectos variables. No obstante, pueden absorberse sistémicamente y hay que tener cuidado en los pacientes con insuficiencia renal. El ácido acetilsalicílico tópico se ha utilizado en la neuralgia postherpética.

Otras clases de fármacos

1. La ketamina posee actividad antagonista de los receptores de NMDA y se ha utilizado en el dolor crónico maligno y benigno. Su eficacia es discutible.
2. Una pauta consiste en la perfusión s.c. continua de ketamina en una dosis inicial de 100 mg durante 24 h, que se aumenta en 200 mg/24 h cada día hasta una dosis máxima de 500 mg/24 h. La dosis clínicamente eficaz se mantiene durante 72 h. Generalmente, la ketamina diaria no es útil. En algunos países está disponible en forma de inhalación nasal. Un médico con experiencia en el dolor debe supervisar su uso.
3. La levodopa en dosis bajas (p. ej., 100 mg por la noche) se ha utilizado para el dolor y las disestesias que acompañan al síndrome de las piernas inquietas (también los agonistas dopaminérgicos de acción prolongada) y en el dolor neuropático (p. ej., dolor por herpes de la varicelazóster y neuropatía diabética).
4. Con frecuencia, los pacientes utilizan medicamentos y tratamientos heterodoxos como la acupuntura sin el conocimiento de su médico. Hay que realizar un interrogatorio cuidadoso acerca de su posible uso, ya que pueden aparecer interacciones farmacológicas (p. ej., el hipérico es un IMAO). Las pruebas de estos tratamientos pueden considerarse intervenciones activas para tratar de conseguir el autocontrol y deben fomentarse. No obstante, no existen indicios de que los tratamientos

heterodoxos sean beneficiosos en prácticamente ningún caso.

Fisioterapia

1. El ejercicio físico es una parte intrínseca de la mayoría de los programas de tratamiento del dolor satisfactorios. Lo mejor es recetarlo junto con conceptos de la psicoterapia cognitivo-conductual.
2. Otras modalidades se utilizan más en el contexto del dolor agudo o pueden utilizarse como complementos en el dolor crónico. Hay que asegurarse de que el paciente no desarrolle una dependencia excesiva de las medidas pasivas.
3. Se ha observado que la manipulación y la movilización quiropráctica y relacionada son mejores que el reposo o sólo educación para el dolor de espalda agudo.
4. Los métodos de analgesia por estimulación comprenden la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea y la estimulación nerviosa, epidural y cerebral.
5. Otras modalidades físicas de valor dudoso comprenden el masaje y otros tipos de «terapias prácticas», el calor, el frío y los ultrasonidos.

Psicoterapia cognitivo-conductual y otras psicoterapias

Generalidades

1. El concepto cognitivo-conductual del dolor crónico afirma que las cogniciones (juicios, creencias y expectativas) modifican la relación entre un estímulo nociceptivo y los cambios en las conductas y los estados de ánimo asociados al dolor y sus consecuencias sociales. Se anima al paciente a desempeñar una función activa en el proceso de tratamiento.
2. La percepción cognitiva del dolor de una persona está afectada por el estado de ánimo, el entorno y la fisiología sistémica.
3. La psicoterapia cognitivo-conductual ayuda al paciente a identificar pensamientos y conductas desadaptativas y a diseñar estrategias adaptativas.
4. Los métodos comprenden técnicas conductuales (fijación de objetivos, actividad gradual, actividad en función de los objetivos) y estrategias cognitivas (reconceptualización cognitiva, reducción de la medicación). También se enseñan otras estrategias de afrontamiento, como el control de la atención, la relajación, la higiene del sueño y la resolución de problemas. Se evitan las estrategias desadaptativas. Finalmente, también se enseña la prevención de recaídas.

Fijación de objetivos, ritmo de las actividades y actividad en función de los objetivos

1. Se enseña al paciente a fijarse objetivos físicos y sociales realistas. Luego, los objetivos se desglosan en pasos posibles de alcanzar y se le enseña a aumentar el

ritmo gradualmente para alcanzar esos objetivos. El ejercicio físico gradual sirve de plataforma para introducir estas habilidades y como un medio para combatir la mala forma física.

2. Se utilizan gráficas de actividad y gráficas de objetivos a corto y largo plazo como instrumentos de motivación y como muestra y recordatorio del éxito.

3. Con estos métodos se enseña al paciente a diseñar estrategias de actividad en función de los objetivos antes que en función del dolor.

4. Esto refuerza el sentido de control de los pacientes, que aprenden a atribuir el éxito a sus propios esfuerzos.

Reestructuración cognitiva

1. Se lleva al paciente de una concepción únicamente biomédica de sus problemas a otra que incorpora componentes biopsicosociales.

2. Se le enseña que la manera de interpretar la sensación dolorosa puede modificar algunas de las consecuencias del dolor.

3. Aunque probablemente es un equivalente aproximado del mecanismo fisiológico del dolor, la «teoría del control de las compuertas» a menudo se utiliza como modelo para demostrar que los factores cognitivos pueden modificar el estímulo nociceptivo recibido.

4. Se enseña al paciente el modelo ABC (Antecedente-Creencia *[Belief]* [o pensamiento automático]-Consecuencia [tanto emocional como conductual]) y se le enseña a rechazar las creencias o pensamientos desadaptativos y a llegar a cogniciones más adaptadas.

5. Las creencias habituales serían: «No puedo controlar el dolor» o «Será mejor que no me mueva porque me haré daño», y esto puede traducirse en consecuencias como la depresión y la evitación de la actividad. Estas creencias pueden rechazarse y sustituirse por creencias más saludables como: «Tengo muchas estrategias para controlar el dolor, como por ejemplo...» o «En cualquier momento puede aumentar el dolor y eso no significa que me esté haciendo daño». Estos pensamientos pueden ayudar a reducir la depresión y mejorar la actividad.

Reducción de la medicación

1. Muchos pacientes están excesivamente medicados y la reducción de la medicación puede ser beneficiosa para mejorar la función cotidiana y el estado de ánimo. También es una manera de mejorar la autoeficacia, por el hecho de que los pacientes se dan cuenta de que disponen de otras estrategias para tratar el dolor y no tienen que depender de los fármacos.

2. La reducción de la medicación se lleva a cabo mediante una pauta gradual con la plena participación del paciente en el proceso de toma de decisiones.

Estrategias de control de la atención

Se trata de técnicas de distracción que emplean imágenes para reducir la experiencia del dolor.

Relajación. Los métodos utilizados comprenden la relajación muscular progresiva y la respiración profunda como medios para reducir la tensión muscular. La hipnosis puede ser útil en determinados pacientes.

Prevención de las recaídas. Se enseña al paciente a prever contratiempos y se le ayuda a diseñar estrategias para afrontar esos contratiempos.

Exposición in vivo

1. La exposición *in vivo* es una técnica conductual que ayuda específicamente a hacer frente al miedo relacionado con el movimiento y la actividad.
2. Con ayuda del terapeuta, el paciente elabora una jerarquía de actividades que le despiertan temor. Luego se le pide que realice la actividad menos temida hasta que se reduce considerablemente el miedo. El paciente debe repetir la actividad cada día hasta que ya no provoque miedo. Luego se aborda la siguiente tarea menos temida del mismo modo hasta que se hayan afrontado todas las actividades de este tipo.
3. Frecuentemente, el paciente puede exponerse él mismo a la actividad temida una vez que ha experimentado cierto grado de éxito y ha comprendido bien la base de la psicoterapia.

Tratamiento del dolor oncológico

1. Frecuentemente, el dolor oncológico aparece en el contexto de cambios funcionales, angustia espiritual y emocional, otros síntomas físicos, tratamientos física y emocionalmente agotadores, y muerte inminente.
2. Esto debe tratarlo un equipo multidisciplinar.
3. Es frecuente que pueda haber más de un dolor, por lo que será preciso evaluar y tratar cada uno de ellos.
4. Hay que plantearse el uso de tratamiento citorreductor como parte de la estrategia general de control del dolor.
5. Casi siempre es obligatorio el uso de medicación las 24 h del día, y siempre hay que mandar dosis para el dolor intercurrente.
6. El tratamiento farmacológico debe ir dirigido a tratar el presunto mecanismo del dolor.
7. La mejor manera de iniciar el tratamiento es mediante una formulación de liberación inmediata de un opioide. Luego es aconsejable pasar a una formulación de acción prolongada.

8. La dosis para el dolor intercurrente suele calcularse como una sexta parte de la dosis de 24 h y debe ser una formulación de liberación inmediata. El dolor incidental puede tratarse eficazmente con fentanilo transmucoso. La esfumación de la respuesta implica que es preciso aumentar la dosis de analgesia de fondo.

9. A menudo, el tratamiento profiláctico para las actividades que provocan dolor (p. ej., bañarse, cambiarse de ropa) resulta útil.

10. Los efectos secundarios deben tratarse de manera intensiva. Puede probarse la rotación de opioides cuando el dolor responde a ellos, pero los efectos secundarios limitan el uso del opioide utilizado en ese momento.

11. Pueden utilizarse múltiples modalidades de tratamiento farmacológico para reducir la necesidad de opioides.

12. El dolor por metástasis óseas debe tratarse con AINE, un bisfosfonato (si se debe a cáncer de mama o mieloma múltiple), radioterapia o tratamiento con radioisótopos.

13. Hay que abordar los mitos sobre los opioides en todos los pacientes (p. ej., «Me volveré adicto», «Si aumento las dosis de opioides significa que me moriré antes», «Si aumento las dosis ahora, no tendré nada a lo que recurrir cuando la enfermedad empeore»).

Tratamiento del dolor en el anciano

1. Los ancianos son un grupo heterogéneo pero con una mayor predisposición a las sobredosis, los efectos adversos y las caídas debido a la somnolencia o falta de atención que provoca la medicación.

2. Algunos ancianos toleran las mismas dosis de fármacos que los pacientes jóvenes.

3. Las dosis iniciales de analgésicos deben reducirse a la mitad a excepción del paracetamol. Hay que ser cautos al prescribir los aumentos de dosis.

4. Debe contemplarse la posibilidad de interacciones farmacológicas cuando se añaden nuevos fármacos. El tratamiento con diversos fármacos aumenta el riesgo de complicaciones.

5. Los fármacos con efectos secundarios sedantes deben utilizarse con precaución, ya que pueden hacer que aumenten las caídas. Los antidepresivos tricíclicos pueden provocar incontinencia o retención de orina. La mayoría de los analgésicos y fármacos adyuvantes provocan estreñimiento, que exige tratamiento profiláctico anterior. Hay que tener cuidado con la confusión subaguda con todos los analgésicos.

6. Fomentar métodos no farmacológicos como medio para reducir los riesgos del tratamiento con diversos fármacos.

7. En el tratamiento global del paciente deben tenerse en cuenta otros factores, como la pérdida de relaciones y de funciones en la vida, la reducción de la socialización, el aumento de la comorbilidad médica, la presencia de otros síndromes geriátricos y las alteraciones de la función física.

8. Los pacientes con demencia que refieren dolor normalmente tienen dolor.

9. Los métodos habituales de evaluación de la gravedad del dolor son aplicables a los pacientes con demencia leve que conservan las aptitudes lingüísticas.

10. Los pacientes con demencia grave que no pueden comunicarse verbalmente deben ser observados por los cuidadores para detectar indicios de conductas de dolor en relación con el dolor espontáneo y provocado. La agitación y las alteraciones conductuales pueden ser un indicio de dolor continuo, y hay que intentar realizar una prueba de un analgésico. Otras fuentes de molestias, como la vejiga llena o el estreñimiento, provocan las mismas conductas.

Tratamientos invasivos

1. Siempre hay que buscar la causa del dolor y administrar el tratamiento destinado a suprimirla. Con frecuencia, la artroplastia es el mejor analgésico. La posibilidad de una derivación quirúrgica apropiada forma parte de todas las evaluaciones iniciales.

2. Las intervenciones quirúrgicas en el sistema nervioso comprenden la tractotomía anterolateral de la médula espinal, la rizotomía posterior y los procedimientos de estimulación en la sustancia gris periacueductal, los ganglios basales y la médula espinal.

3. La exploración de los neurinomas y la descompresión nerviosa/de las raíces nerviosas la llevan a cabo cirujanos con experiencia en estas técnicas. Existe la posibilidad de experimentar las complicaciones de dolor neuropático y síndrome de dolor regional complejo después de la operación.

4. En los pacientes con dolor de origen vertebral, con frecuencia se utilizan las lesiones por radiofrecuencia. La terapia electrotérmica intradiscal es polémica. La generación de lesiones nerviosas quirúrgicas nunca está indicada en el dolor benigno, pero se utiliza habitualmente en los pacientes con dolor focal debido a cáncer.

5. La estimulación de la columna posterior es útil en determinados casos de dolor de las extremidades y en la algodistrofia cuando se han probado otros tratamientos y han resultado inadecuados. En el paciente con dolor crónico benigno es obligatorio realizar una evaluación psicosocial completa antes de aplicar la estimulación.

6. La simpatectomía química está indicada en casos de algodistrofia escogidos cuidadosamente cuando otros tratamientos han fracasado. Siempre debe utilizarse con un programa de rehabilitación física activa. La simpatectomía quirúrgica ya no está indicada como estrategia de tratamiento del dolor.

7. En centros especializados se llevan a cabo nuevas estrategias de tratamiento, como por ejemplo la estimulación transcraneal y la terapia con imanes.

8. La administración intratecal de fármacos debe dirigirla un especialista con formación en su uso. Actualmente, la morfina es el único fármaco aprobado para este fin, aunque se utilizan otros fármacos.

Bibliografía

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.

Cousins MJ, Carr DB, Horlocker TT, Bridenbaugh PO, eds. *Cousins and Bridenbaugh's Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Pain Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.

Gibson SJ, Weiner DK, eds. *Pain in Older Persons*. Seattle: IASP Press; 2005.

McMahon SB, Koltzenburg M, eds. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. 5th ed. Edinburgh, UK: Elsevier Churchill Livingstone; 2006.

Mersky H, Bogduk N, eds. *Classification of Chronic Pain: Task Force on Taxonomy—International Association for the Study of Pain*. Seattle, WA: IASP Press; 1994.

Nicholas M, Molloy A, Tonkin L, Beeston L. *Manage Your Pain*. Sydney: ABC Books; 2004.

Passik SD, Portenoy RK. Substance abuse issues in palliative care. In: Berger A, Portenoy RK, Weissman D, eds. *Principles and Practice of Supportive Oncology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998:513–529.

11 MIGRAÑA Y DOLOR FACIAL

Elizabeth Loder y Paul Rizzoli

MIGRAÑA

Introducción

1. La migraña es la causa más frecuente de cefalea intensa episódica.
   a. El 43% de las mujeres y el 18% de los varones padecen migraña durante su vida.
   b. La mitad de los casos tiene su inicio antes de los 25 años, y el 75% empieza antes de los 35 años.
   c. La migraña es una de las 20 causas principales de discapacidad en el mundo; la discapacidad se concentra desproporcionadamente en las mujeres en edad fecunda.
2. Cuando va precedida de síntomas neurológicos focales transitorios, el síndrome se denomina «migraña con aura»; si no, se conoce como «migraña sin aura». Cuando aparece 15 o más días al mes durante como mínimo 3 meses, se denomina «migraña crónica».

Fisiopatología

1. La tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography)* pone de manifiesto la activación del mesencéfalo posterior durante la migaña, incluida la sustancia gris periacueductal y la protuberancia posterior.
2. Las terminales nerviosas sensitivas primarias que inervan los vasos de la duramadre liberan sustancias que provocan la inflamación y dilatación de las arterias meníngeas y la sensibilización de las neuronas periféricas del trigémino. Estas neuronas perciben la distensión y la pulsación de los vasos meníngeos como una sensación dolorosa y pulsátil. Estos datos sugieren que el cerebro migrañoso no se habitúa a las señales sensitivas de manera normal.
3. Probablemente, la activación del sistema nervioso simpático y el sistema de activación reticular ascendente desencadenada por el dolor provoca síntomas neurovegetativos asociados.

Pronóstico

1. La migraña es una afección de larga duración. La frecuencia y la gravedad a menudo presentan altibajos, pero con el tiempo, el trastorno seguirá uno de tres patrones:
   a. La migraña puede remitir. La remisión aumenta con la edad y en las mujeres a menudo se atribuye a la menopausia. Durante un período de un año, el 10% de los participantes de un estudio experimentó una remisión completa, mientras que el 3% experimentó una remisión parcial.

b. Las cefaleas pueden volverse más frecuentes con el tiempo, pero también perder los rasgos característicos de la migraña, como los vómitos, y por tanto dejar de cumplir los criterios de la migraña.

c. En un pequeño porcentaje de pacientes, la migraña evoluciona y se convierte en crónica. Los estudios longitudinales indican que, en un 3% de las personas con cefalea episódica inicial, ésta evoluciona a cefalea crónica en un período de 1 año. Los factores de riesgo de evolución comprenden el abuso de medicación y la obesidad.

Diagnóstico

1. En la migraña episódica aparecen episodios diferenciados de cefalea que duran de 4 h a 72 h si no se tratan y que aparecen como término medio una o dos veces al mes.

2. Están presentes dos de las siguientes cuatro características: la cefalea es unilateral, pulsátil, de intensidad moderada o grave, y está agravada por la actividad física habitual o provoca su evitación.

3. Durante la cefalea tiene que haber como mínimo uno de los siguientes síntomas: náuseas o vómitos, fotofobia o fonofobia.

4. La cefalea no se atribuye a otro trastorno.

5. En la migraña crónica aparecen cefaleas que cumplen estos criterios 15 o más días al mes durante 3 o más meses; también puede haber cefaleas más leves que no cumplan todos estos criterios de migraña.

6. Cuando está provocada por el estrés emocional, la cefalea suele aparecer después: la denominada cefalea «de fin de semana». En las mujeres, la migraña puede estar provocada por la disminución de los estrógenos y es más probable que aparezca durante la semana de descanso de las pautas de anticonceptivos orales combinados o al final de la fase lútea del ciclo menstrual natural.

7. Otros desencadenantes frecuentes de migraña en las personas predispuestas son:

a. El consumo o la privación de sustancias.

1) Alcohol.

2) Nitroglicerina.

3) Inhibidores de la fosfodiesterasa utilizados para tratar la disfunción eréctil, como el sildenafilo.

4) Abstinencia de cafeína.

b. Alteraciones cronobiológicas.

1) Sueño excesivo o insuficiente; alteraciones en las pautas del sueño.

2) Trabajar por turnos o viajar a zonas horarias diferentes.

3) Comidas irregulares o saltarse comidas; ayuno.

4) Estímulos sensitivos como la luz brillante, los ruidos fuertes o los olores intensos.

Tratamiento

1. Las personas que sufren migraña rara vez se las arreglan sin tratamiento sintomático de algún tipo para las crisis ocasionales. El uso de tratamiento sintomático generalmente debe limitarse a no más de 2-3 días/semana para evitar la cefalea por abuso de medicación.

2. El objetivo del tratamiento sintomático consiste en proporcionar un alivio rápido, bien tolerado y completo tanto de la cefalea como de los síntomas asociados a un deterioro mínimo de la capacidad funcional.

3. La elección del tratamiento sintomático depende de las características de la cefalea y de las preferencias del paciente.

- **a.** Los tratamientos orales son prácticos y la mayoría de los pacientes los prefieren. Son apropiados para las cefaleas que aparecen gradualmente y cuando las náuseas y los vómitos no son importantes.
- **b.** Los tratamientos no orales son más eficaces y fiables cuando las cefaleas evolucionan rápidamente o van acompañadas de náuseas o vómitos iniciales. La estasis gástrica puede reducir la eficacia de los tratamientos orales, incluso en los pacientes que no tienen náuseas, de modo que cuando los resultados de un tratamiento oral no son óptimos hay que realizar una prueba de un tratamiento no oral.
- **c.** Todos los tipos de tratamiento son más eficaces cuando se utilizan en las fases iniciales, mientras la cefalea todavía es leve.

4. Los triptanes (agonistas de la serotonina con actividad en los receptores 1B y 1D) son los fármacos de elección para el tratamiento sintomático de la migraña; a continuación se enumeran siete triptanes, pero no todos se comercializan en todos los países.

- **a.** Almotriptán.
- **b.** Eletriptán.
- **c.** Frovatriptán.
- **d.** Naratriptán.
- **e.** Rizatriptán.
- **f.** Sumatriptán.
- **g.** Zolmitriptán.

5. Todos los triptanes están disponibles en formulación oral; el rizatriptán y el zolmitriptán también están disponibles en comprimidos de disolución oral que se absorben por vía intestinal. El sumatriptán y el zolmitriptán también están disponibles en pulverizadores nasales, y el sumatriptán para inyección subcutánea (s.c.) está disponible en dos dosis fijas en un autoinyector. En Estados Unidos también está disponible un comprimido que combina sumatriptán y naproxeno sódico. El sumatriptán se vende sin receta médica en algunos países, aunque normalmente hay que consultar con el farmacéutico.

6. Para garantizar la absorción de los comprimidos orales y de disolución oral, es mejor administrarlos cuando la intensidad de la cefalea es leve o de leve a moderada. Es preciso administrarlos en sus dosis óptimas y pueden volver a administrarse en una única ocasión a las 2 h (el naratriptán a las 4 h), hasta que se ha aliviado la cefalea o se ha alcanzado la dosis diaria máxima.

7. En la tabla 11-1 figuran las dosis de los comprimidos y las dosis óptimas, únicas máximas y diarias máximas de los triptanes orales.

8. En sus dosis óptimas, el almotriptán, el eletriptán, el rizatriptán, el sumatriptán y el zolmitriptán tienen un índice de eficacia de unas 2 h. También tienen un índice de recurrencia similar, de aproximadamente un 33%.

9. El frovatriptán y el naratriptán tienen un índice de eficacia a las 2 h que es más o menos la mitad del de los otros triptanes. No obstante, la duración de la acción es prolongada porque su semivida de eliminación plasmática es más larga.

10. Generalmente, los triptanes se toleran bien. Los efectos secundarios más frecuentes de los triptanes orales son mareo, parestesias y sofocos. Puede aparecer opresión cervical o torácica. Estas «sensaciones provocadas por los triptanes» suelen ser leves y pasajeras. Si un triptán en concreto no es eficaz o no se tolera, hay que probar otro.

TABLA 11-1 Triptanes orales

Triptanes	Dosis de los comprimidos (mg)	Dosis óptimas (mg)	Dosis únicas máximas (mg)	Dosis (mg) o comprimidos diarios máximos
Almotriptán	6,25[b] y 12,5	12,5	12,5	25
Eletriptán	20 y 40	20	40	80
Frovatriptán	2,5	2,5	2,5	7,5
Naratriptán	1,5[b] y 2,5	2,5	2,5	5
Rizatriptán	5[b] y 10	10[a]	10[a]	30[a]
Sumatriptán	25[b], 50 y 100	50	100	200
Sumatriptán-naproxeno[c]	Comprimido de dosis fija con 80 mg de sumatriptán y 500 mg de naproxeno sódico			2 comprimidos
Zolmitriptán	2,5 y 5	2,5	5	10

[a] En pacientes que toman propranolol 5 mg y 15 mg, respectivamente.
[b] Estas dosis no existen en países no estadounidenses.
[c] La combinación sumatriptán-naproxeno no existe en países no estadounidenses.

11. Los triptanes son selectivos para la circulación craneal, pero puede producirse un pequeño grado de constricción de las arterias coronarias. Por tanto, están contraindicados en las personas con enfermedad coronaria confirmada o con riesgo de padecer enfermedad coronaria. La hipertensión arterial incontrolada es una contraindicación para su uso. El rizatriptán, el sumatriptán y el zolmitriptán también están contraindicados con el uso concurrente de un inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO). El uso concurrente de propranolol exige una reducción del 50% de la dosis de rizatriptán debido a la interferencia en la degradación del triptán. El eletriptán no

debe utilizarse en las 72 h siguientes a la toma de fármacos inhibidores de la actividad de CYP3A4 (antibióticos macrólidos, antifúngicos y antivíricos).

12. La Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos ha emitido una alerta de seguridad sobre el riesgo de síndrome serotoninérgico cuando los triptanes se utilizan con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSNA). Se recomienda sopesar el posible riesgo de padecer el síndrome y el beneficio previsto del uso de la asociación, comentarlo con los pacientes y seguirlos de cerca durante este tipo de tratamiento.

13. Cuando los fármacos orales no alivian la cefalea de manera previsible en un tiempo razonable, hay que plantearse el uso de otras vías de administración distintas de la oral.

14. Las vías parenteral, nasal o rectal pueden utilizarse para administrar fármacos contra la migraña.

a. Los siguientes pulverizadores nasales se utilizan para tratar la migraña:

1) Sumatriptán (5 mg y 20 mg).

2) Zolmitriptán (5 mg).

3) Dihidroergotamina (2 mg; no en Europa).

4) Butorfanol (no en Europa).

b. A veces se utilizan los siguientes supositorios:

1) Indometacina (50 mg)[1].

2) Ergotamina con cafeína[1].

15. La dihidroergotamina y la ergotamina son agonistas no selectivos de la serotonina con actividad en otros receptores, entre ellos los adrenérgicos y dopaminérgicos. Esto explica su tendencia a provocar o empeorar las náuseas y la posibilidad de que se produz can efectos vasoconstrictores más pronunciados o prolongados. Por tanto, también están contraindicados en los pacientes con enfermedad coronaria o factores de riesgo de enfermedad coronaria.

---

[1] *Nota del revisor:* la indometacina y la ergotamina con cafeína no existen ni en España ni en la mayoría de países no estadounidenses. En España se utilizan, para este efecto, supositorios de diclofenaco de 100 mg.

16. Si es necesario, el sumatriptán y el zolmitriptán intranasales pueden volver a administrarse al cabo de 2 h hasta una dosis máxima de 40 mg y 10 mg cada 24 h, respectivamente. El sumatriptán intranasal se utiliza en una dosis de 20 mg y el zolmitriptán intranasal, en una dosis de 5 mg. La dihidroergotamina intranasal se administra sólo una vez cada 24 h, en una dosis fraccionada en 4 tomas de 0,5 mg. Los efectos secundarios de los pulverizadores nasales son congestión nasal, irritación

nasal y mal sabor de boca[2].

17. El supositorio de indometacina se administra en una dosis de 50-100 mg y, si es necesario, se administra otro supositorio al cabo de 30-60 min, hasta una dosis máxima de 200 mg cada 24 h. Su efecto secundario más común es el mareo ortostático, consecuencia de un efecto vasodilatador sistémico. Este fármaco está contraindicado en caso de úlcera gastroduodenal y de trastornos hemorrágicos[2].

18. El supositorio de ergotamina-cafeína contiene 2 mg de ergotamina asociados a 100 mg de cafeína para mejorar su absorción. Los efectos secundarios más frecuentes son las náuseas y los vómitos y, por tanto, es importante administrar el fármaco con cuidado. Se aconseja a los pacientes que utilicen sólo de una cuarta parte a un tercio del supositorio cada vez y que, si es necesario, repitan la operación cada 30-60 min, hasta un máximo de 2 supositorios/día[2].

19. La inyección es otra vía de administración de fármacos para el tratamiento sintomático de la migraña. Los dos fármacos disponibles por vía parenteral son:

a. Dihidroergotamina (1 mg/ml)[2].

b. Sumatriptán (6 mg).

20. La dosis habitual de dihidroergotamina es de 1 mg por vía s.c., intravenosa (i.v.) o intramuscular (i.m.). Si se administra por vía i.v., hay que mezclar el fármaco con solución glucosada al 5%, no con solución salina. Los pacientes deben recibir tratamiento antes con un antiemético para evitar que aparezcan o empeoren las náuseas o vómitos. Se suele utilizar una dosis de 10 mg de metoclopramida por vía i.m. o i.v.[2].

21. El sumatriptán está disponible para la autoadministración mediante un autoinyector. La inyección se administra en una dosis de 4-6 mg por vía s.c., que puede repetirse si es necesario al cabo de 1 h. La administración parenteral del sumatriptán durante el aura no prolonga ni empeora los síntomas de aura, pero no tiene ningún efecto sobre la posterior cefalea. Por tanto, los pacientes con aura tal vez prefieran retrasar su uso hasta justo antes o después del inicio de la cefalea. Los efectos secundarios más frecuentes de la inyección de sumatriptán son una sensación de calor, opresión o cosquilleo, generalmente en la parte superior del tórax, la cara anterior del cuello y la cara, y un ligero aturdimiento.

22. Cuando el tratamiento sintomático está contraindicado, se tolera mal o es ineficaz, o cuando las cefaleas se dan con una frecuencia superior a una vez por semana, hay que plantearse el tratamiento preventivo.

23. El tratamiento preventivo no tiene por qué consistir en fármacos. Existen algunos indicios de efectos beneficiosos con tratamientos no farmacológicos, como la relajación asistida por biorregulación *(biofeedback)* o las modificaciones del estilo de vida.

24. La calidad y la cantidad de datos que avalan el uso de los fármacos preventivos varían considerablemente. Los fármacos, los preparados de hierbas o las vitaminas

cuyos efectos se han mostrado beneficiosos como mínimo en un ensayo aleatorizado controlado, doble ciego, razonablemente amplio y bien realizado, comprenden:

a. β-bloqueantes:

1) Atenolol.

2) Bisoprolol.

3) Metoprolol.

4) Nadolol.

5) Propranolol.

6) Timolol.

---

[2] *Nota del revisor:* ninguno de estos tratamientos farmacológicos existe en España. Tampoco están recomendados por las sociedades Española y Europea de Neurología.

b. Antidepresivos tricíclicos:

1) Amitriptilina.

c. Antagonistas del calcio:

1) Flunarizina.

2) Verapamilo[3].

d. Anticonvulsivos:

1) Valproato semisódico.

2) Topiramato.

e. Inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (IECA):

1) Lisinopril.

f. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II:

1) Candesartán.

g. Vitamina B**2** (riboflavina).

h. Extracto de petasita[4].

25. Los β-bloqueantes con actividad simpaticomimética intrínseca no son eficaces en la migraña. Se desconoce el mecanismo de acción de los β-bloqueantes en la migraña, pero probablemente no se debe a una reducción de la tensión arterial.

26. Los antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina pueden surtir efecto mediante su acción sobre el sistema serotoninérgico. El neurotransmisor serotonina inhibe la transmisión de las señales de dolor.

27. Los antagonistas del calcio son un grupo dispar de fármacos; no todos son beneficiosos para tratar la migraña. Los que sí lo son podrían surtir efecto mediante

su acción sobre los procesos dependientes del calcio que intervienen en la migraña, entre ellos la transmisión sináptica y la estabilidad de la membrana neuronal.

28. Se cree que el valproato semisódico y el topiramato son eficaces en parte porque potencian los efectos inhibidores del ácido γ-aminobutírico (gabérgico).

29. La elección del fármaco preventivo depende de las características de la cefalea y también de los riesgos, los efectos secundarios y los posibles efectos beneficiosos, teniendo en cuenta las afecciones coexistentes.

30. Cuando un fármaco preventivo no proporciona alivio o no se tolera, está claro que hay que probar otro. La experiencia clínica sugiere que las dosis iniciales deben ser bajas y que la dosis debe aumentarse gradualmente.

31. Normalmente, la actividad de las cefaleas aumenta y disminuye, de modo que es necesario un período de tratamiento de 2-3 meses para estar seguro del efecto de un fármaco. La mejor manera de juzgar esto es mediante un diario de cefaleas u otras determinaciones objetivas de la actividad de las cefaleas.

32. Aunque se prefiere el tratamiento con un solo fármaco, algunas personas con síndromes de cefalea resistentes al tratamiento pueden obtener resultados positivos con la asociación de dos o incluso tres fármacos preventivos.

33. Los β-bloqueantes están contraindicados en la bradicardia sinusal, el bloqueo auriculo-ventricular, la enfermedad pulmonar obstructiva (asma) y la diabetes.

34. Aparte de sedación, la amitriptilina puede provocar xerostomía, estreñimiento y aumento de peso; la flunarizina a veces provoca depresión, aumento de peso, somnolencia y parkinsonismo. La amitriptilina está contraindicada en el glaucoma, la hipertrofia prostática, la epilepsia y la cardiopatía; la flunarizina está contraindicada en pacientes depresivos.

35. El verapamilo en su formulación de liberación prolongada puede administrarse 2 veces/ día; los efectos secundarios más frecuentes son estreñimiento e hipotensión arterial. El verapamilo está contraindicado en el bloqueo auriculoventricular y el síndrome de disfunción sinusal porque enlentece la conducción auriculoventricular[3].

36. Los anticonvulsivos valproato semisódico y topiramato a menudo no se toleran bien. El valproato semisódico puede provocar náuseas, temblor, aumento de peso y alopecia, y el topiramato puede provocar sedación, disfunción cognitiva, parestesias, pérdida de peso y cálculos renales. El valproato semisódico está contraindicado en la hepatopatía o en caso de función hepática anómala. La exposición durante el primer trimestre de embarazo puede provocar anomalías congénitas del tubo neural. Por tanto, debe utilizarse con precaución o evitarse en las mujeres en edad fecunda.

---

[3] *Nota del revisor:* el verapamilo sólo se usa para la migraña en Estados Unidos. Las sociedades Española y Europea de Neurología no lo recomiendan por su ineficacia.

[4] *Nota del revisor:* el extracto de petasita no está ni aprobado con esta indicación ni disponible.

37. A falta de indicios procedentes de ensayos clínicos para guiar la duración del tratamiento, la mayoría de los expertos mantiene la medicación durante 4-6 meses y luego reduce la dosis de manera progresiva y lenta. El tratamiento puede reanudarse si las cefaleas recidivan. La medicación debe recetarse como mínimo durante 6 meses, tras los que se reduce gradualmente la dosis y, si es posible, se suspende la medicación.

MIGRAÑA CON AURA

Introducción

1. La migraña con aura también se conoce como migraña clásica. Es una cefalea precedida de síntomas neurológicos focales pasajeros, generalmente denominados síntomas de aura. La mayoría de los pacientes que padecen migraña con aura también padecen crisis sin aura.
2. Cuando los síntomas de aura aparecen solos, es decir, no van seguidos de cefalea, la afección se denomina aura migrañosa sin cefalea. En el anciano, esta afección es un factor importante en el diagnóstico diferencial del accidente isquémico transitorio.
3. Prevalencia en la población general.
   a. La prevalencia de por vida es del 5%; la relación varón frente a mujer es de 1 a 2.
   b. La prevalencia a 1 año es del 3%; la relación varón frente a mujer es de 3 a 4.

Fisiopatología

1. El aura está causada por un fenómeno de depresión cortical propagada (DCP), que es una onda de despolarización neuronal y neuroglial que se propaga a través de la corteza a una velocidad de 3 mm/min.
2. Tras la DCP, tiene lugar una reducción moderada del riego sanguíneo cerebral, pero no se correlaciona con los síntomas de aura y es poco probable que sea su causa. Es más probable que tanto la reducción del riego sanguíneo como los síntomas de aura sean consecuencia de alteraciones electrofisiológicas provocadas por la DCP.
3. Varias mutaciones genéticas pueden aumentar la predisposición a la DCP al afectar a la estabilidad de las membranas neuronales.
4. No está claro que exista una relación causal entre el aura y la cefalea. Algunos creen que la DCP «subclínica» puede provocar una cefalea en ausencia de un aura clínicamente evidente; otros creen que el aura y la cefalea son procesos independientes, aunque a menudo paralelos.

Pronóstico

1. La migraña con aura es un factor de riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico, pero el riesgo atribuible es pequeño. La relación es especialmente clara en la circulación posterior, como pone de manifiesto un riesgo 15 veces mayor de lesiones cerebelosas en las personas que padecen migrañas con y sin aura.
2. La migraña con aura es una contraindicación para el uso de anticonceptivos que

contienen estrógenos y puede aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular.

3. El infarto migrañoso es infrecuente; cuando se da, suele ser un infarto isquémico de un lóbulo occipital, que se traduce en hemianopsia homónima.

Diagnóstico

1. Los síntomas del aura migrañosa típica son visuales o sensitivos. Cuando el aura consiste en debilidad, se denomina migraña hemipléjica. Se han identificado tres mutaciones asociadas a la migraña hemipléjica.

2. Un síntoma inicial frecuente del aura visual típica es el escotoma centelleante, también conocido como teicopsia o espectros de fortificación. Las parestesias digitolinguales, también denominadas síndrome quirooral, son el síntoma inicial típico del aura somatosensitiva.

3. Normalmente, los síntomas de aura duran unos 20 min, con un intervalo de 10 a 30 min. Cuando duran más de 60 min se denominan aura prolongada y cuando duran más de 24 h, estado de aura migrañosa.

4. Normalmente, el escotoma centelleante empieza cerca del centro de la visión como una estrella titilante que se convierte en un círculo de líneas zigzagueantes brillantes, a veces de colores muy vivos. El círculo se abre por dentro para formar un semicírculo o una herradura que se extiende adicionalmente hacia la periferia de uno u otro campo visual. Dentro de la alteración visual, tras la media luna de líneas zigzagueantes titilantes aparece una franja de penumbra. Al final, la alteración de la visión se desvanece en el campo visual en el que se formó o sale de él, y desaparece.

5. Habitualmente, las parestesias digitolinguales empiezan en los dedos de una mano, suben hacia el brazo y, en un momento determinado, también afectan a la región de la nariz y la boca en el mismo lado. La evolución de la alteración somatosensitiva, de modo parecido a la del escotoma centelleante, es lenta y suele durar de 10 a 30 min.

6. Con el ACV puede aparecer una alteración somatosensitiva progresiva parecida a las parestesias digitolinguales de la migraña, aunque es infrecuente. Lo que diferencia una de la otra es la resolución de la sensación alterada: en la migraña, lo que se ve afectado primero se resuelve primero, mientras que en el ACV lo que se ve afectado primero es lo último que se resuelve.

7. Cuando los síntomas de aura aparecen siempre en el mismo lado, hay que pensar en una enfermedad neurológica, especialmente cuando también hay cefalea contralateral. La malformación arteriovenosa occipital es una causa bien conocida de migraña sintomática con aura.

Tratamiento

1. La migraña con aura se trata como la migraña en general, pero en el tratamiento preventivo con frecuencia se evitan los β-bloqueantes debido a la preocupación de

que supuestamente puedan agravar los síntomas neurológicos.

2. No existe ningún tratamiento práctico a corto plazo bien validado para los síntomas de aura. Experimentalmente, la ketamina parece que elimina el aura en alrededor de la mitad de los casos. Informes anecdóticos sugieren que la furosemida, los supositorios de proclorperazina o respirar en una bolsa de papel tienen efectos beneficiosos. Cuando las auras frecuentes son molestas, algunos expertos proponen el tratamiento preventivo con ácido acetilsalicílico, lamotrigina o antagonistas del calcio.

CEFALEA TENSIONAL

Introducción

1. La cefalea tensional se denomina también cefalea por contracción muscular o tensión.
2. En su forma episódica (menos de 15 días/mes) es uno de los síndromes de dolor más comunes, con una prevalencia de por vida del 69% en el varón y del 88% en la mujer. La cefalea tensional crónica se diagnostica cuando aparecen cefaleas 15 o más días al mes durante como mínimo 3 meses.
3. Con frecuencia, los pacientes se automedican para la cefalea tensional; en cambio los pacientes con la variante crónica del trastorno probablemente busquen atención médica.
4. Aunque la carga de la cefalea tensional puede ser moderada a escala individual, su prevalencia significa que es la mayor causa de discapacidad relacionada con la cefalea a escala de población.

Fisiopatología

Contracción mantenida de los músculos craneocervicales, provocada por causas triviales como el estrés, el cansancio y la falta de sueño.

Pronóstico

En ausencia de abuso de medicación, el pronóstico del tipo episódico del trastorno es generalmente bueno. En un subgrupo de pacientes, la frecuencia de las cefaleas episódicas puede aumentar gradualmente y volverse crónicas. El pronóstico en estos casos es menos favorable, a no ser que pueda identificarse un factor causal (p. ej., el abuso de medicación) y eliminarse.

Diagnóstico

1. Cefaleas intermitentes leves o moderadas que duran de horas a días.
2. Generalmente las cefaleas son de localización bilateral y difusa.
3. El dolor se describe como opresión o presión y normalmente no está asociado a otros síntomas.
4. Con frecuencia, la migraña se diagnostica erróneamente como cefalea tensional. La cervicalgia o las mialgias son frecuentes en ambos trastornos y no son específicas de las cefaleas tensionales. Los típicos signos y síntomas asociados de la migraña pueden estar ausentes si las crisis se tratan en la fases iniciales o no evolucionan. La confusión entre estos dos tipos de cefalea se reduce al mínimo cuando el diagnóstico

se basa en los datos de diarios de cefaleas en que los pacientes han anotado los síntomas asociados y otras características de las cefaleas.

Tratamiento

1. Generalmente, las cefaleas responden a los analgésicos simples de venta sin receta. Los mejores indicios avalan el uso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), pero el paracetamol también puede ser eficaz. Si este tratamiento resulta útil, se tolera bien y es infrecuente, no es necesario tratamiento adicional.
2. En la cefalea tensional episódica que responde bien a los analgésicos simples, el principal cometido del médico es controlar la frecuencia de uso de la medicación sintomática. Por regla general, el uso debe limitarse a no más de 2 o 3 días/semana para evitar que aparezca cefalea por abuso de medicación.
3. Aunque es eficaz, el uso de opioides o fármacos sedantes generalmente se intenta evitar debido a la preocupación por la posibilidad de que aparezca tolerancia o adicción.
4. Hay que sopesar el tratamiento preventivo si las cefaleas son molestas o discapacitantes pese al tratamiento sintomático óptimo o si la frecuencia de las cefaleas supera las 2 veces/semana regularmente.
5. Los tratamientos preventivos eficaces comprenden:
   - **a.** Amitriptilina.
   - **b.** Doxepina.
   - **c.** Imipramina.
6. La amitriptilina y la doxepina son especialmente útiles cuando también hay insomnio porque son sedantes. La imipramina es menos sedante y por lo demás se tolera mejor, provoca un menor aumento de peso y tiene menos efectos secundarios anticolinérgicos, entre ellos xerostomía y estreñimiento.
7. Una buena dosis inicial son 25 mg a la hora de acostarse, que se incrementa gradualmente hasta que aparece xerostomía. La dosis de antidepresivo tricíclico necesaria para conseguir un efecto beneficioso en la cefalea tensional normalmente oscila entre 25-75 mg/día.

CEFALEA ATRIBUIDA A RINOSINUSITIS

Introducción

1. La cefalea leve es frecuente con la sinusitis aguda, pero se cree que la sinusitis crónica es una causa infrecuente de cefalea o dolor facial crónico.
2. La prevalencia se desconoce, aunque probablemente sea alta, ya que puede que los episodios agudos leves se resuelvan espontáneamente y que los pacientes se traten ellos mismos.

Fisiopatología

1. La cefalea está causada por una presión en los senos debida a la obstrucción de los orificios, en concreto los complejos osteomeatales (senos maxilares) y los conductos nasofrontales (senos frontales).
2. Generalmente, la obstrucción está causada por la tumefacción de la mucosa nasal, a menudo debido a unos orificios relativamente estrechos desde el punto de vista anatómico, y afecta a todos los senos.

Pronóstico

Generalmente, el pronóstico de la sinusitis aguda no complicada es bueno.

Diagnóstico

1. La sinusitis aguda puede estar causada por virus del resfriado y afecciones no infecciosas como las alergias. La sinusitis bacteriana también es una posibilidad, especialmente si los síntomas persisten más de 10 días o empeoran tras una mejoría inicial.
2. Generalmente, la cefalea está localizada en la región frontal o maxilar y se describe como una presión. Si está afectado el seno esfenoidal, el dolor puede ser occipital, frontal, temporal o periorbital.
3. Los síntomas son los característicos de una rinofaringitis prolongada, pero duran menos de 4 semanas en la sinusitis aguda, 4-8 semanas en la sinusitis subaguda y más de 8 semanas en la sinusitis crónica. Pueden aparecer dolor facial con la palpación, congestión, anosmia, rinorrea purulenta, fiebre, tos o halitosis.
4. El dolor de la sinusitis esfenoidal puede empeorar al inclinarse, al ponerse de pie y al caminar, y en algunos casos aparecen náuseas y vómitos.
5. Se recomienda una tomografía computarizada (TC) de los senos con cortes coronales cuando los episodios son recurrentes o se considera una posible sinusitis bacteriana

crónica.

Tratamiento

1. En los casos leves, están indicados la observación y el tratamiento sintomático sin administración de antibióticos durante 2 semanas, ya que muchos episodios se resuelven espontáneamente.
2. La elección del antibiótico se basa en el patógeno, el coste y los efectos adversos probables. Un tratamiento frecuente para la sinusitis aguda en el adulto es una tanda de 10-14 días de amoxicilina 250 o 500 mg 3 veces/día.
3. Los corticoesteroides intranasales, la irrigación de solución salina, los antihistamínicos, los descongestionantes y otros fármacos que proporcionan alivio sintomático pueden resultar útiles. La mejoría con cualquier tratamiento puede tardar hasta 7 días.
4. El uso de antibióticos para la sinusitis crónica es polémico y hay que plantearse la derivación del paciente a un alergólogo o a un otorrinolaringólogo.

CEFALEA EN RACIMOS

Introducción

1. La cefalea en racimos también se conoce como neuralgia migrañosa, cefalea en acúmulos o cefalea de Horton.
2. Es relativamente infrecuente, con una prevalencia en la población inferior al 1%. La relación varón frente a mujer es de aproximadamente 4 a 1.

Fisiopatología

1. La cefalea en racimos está causada por una vasodilatación arterial combinada con inflamación neurógena (probablemente en la circulación extracraneal) que afecta preferentemente a la arteria oftálmica, lo que lleva al característico dolor constante y agudo en el ojo y detrás del ojo.
2. Probablemente, los síntomas neurovegetativos están causados por un desplazamiento localizado del equilibrio neurovegetativo a favor del sistema parasimpático y en detrimento del sistema simpático, lo que sugiere una afección hipotalámica.

Pronóstico

El tipo episódico puede convertirse en el tipo crónico, y viceversa. La remisión y el empeoramiento no son predecibles. Los pacientes pueden experimentar un período aislado de racimos o pueden experimentar racimos reiteradamente de por vida.

Diagnóstico

1. Son cefaleas unilaterales que generalmente están localizadas alrededor del ojo y detrás de él y que se describen como un dolor constante, agudo e intenso.
2. Las cefaleas duran de 30 min a 120 min y aparecen a diario o casi a diario, una vez o más cada 24 h, y con frecuencia despiertan al paciente en la fase inicial del sueño durante el primer período de sueño paradójico.
3. La cefalea tiene que estar asociada a uno o más signos o síntomas neurovegetativos en el ojo afectado o el orificio nasal ipsolateral, como lagrimeo, ptosis, miosis, enrojecimiento, congestión y rinorrea. Habitualmente, está afectada la sudoración de la frente ipsolateral, aunque es difícil detectar esto en la anamnesis.
4. A menudo, las cefaleas están asociadas a agitación, que lleva a sacudidas, a caminar impacientemente, a golpearse la cabeza, etcétera.
5. Las cefaleas se presentan en forma de episodios diferenciados de semanas a meses de duración con períodos variables de remisión (85%) o de manera crónica sin remisión

(15%). El tipo crónico puede ser primario (crónico desde el principio) o secundario (inicialmente episódico).

6. El diagnóstico de este tipo de cefalea extremadamente discapacitante con frecuencia se realiza de manera tardía; en una serie de pacientes, la mediana de tiempo transcurrido desde de la primera crisis hasta el diagnóstico correcto fue de 3 años.
7. Las lesiones de la fosa craneal media pueden provocar dolor neurálgico o alteraciones sensitivas en la distribución de la primera división del nervio trigémino con ptosis o miosis, pero sin anomalías de la sudoración (síndrome paratrigeminal oculosimpático). Son necesarias pruebas de imagen minuciosas para excluir alteraciones estructurales.

Tratamiento

1. El consumo de alcohol y las siestas diurnas son desencadenantes frecuentes de cefalea y deben evitarse cuando la afección está activa.
2. El tratamiento sintomático es muy eficaz con:
   a. Sumatriptán, 4-6 mg en inyección s.c.
   b. Oxígeno al 100% inhalado a un ritmo de 8-10 l/min.
3. El tratamiento preventivo es muy eficaz con:
   a. Verapamilo.
   b. Litio.
4. Pueden emplearse corticoesteroides como «tratamiento puente», pero hay que procurar evitar el uso frecuente o prolongado, ya que pueden provocar osteonecrosis y los pacientes desesperados son propensos a abusar de estos fármacos. Si es necesaria la prevención inmediata de las cefaleas, generalmente una tanda de prednisona proporciona alivio en 24-48 h. La dosis inicial es de 60 mg/día y debe administrarse durante 3-5 días, tras lo cual se reduce progresivamente en 5 mg/día cada 2 dosis.
5. El tratamiento de mantenimiento con verapamilo o litio debe iniciarse cuando empiezan las crisis. Muchas personas con cefalea en racimos consiguen evitar completamente las crisis con tratamiento preventivo, a diferencia de la mejoría parcial que se observa frecuentemente con el tratamiento preventivo de la migraña. Una dosis inicial frecuente de verapamilo son 120 mg en una formulación de liberación prolongada 2 veces/día, con un aumento de 120 mg/día por semana. Normalmente, el resultado del aumento de la dosis se pone de manifiesto al cabo de 3-5 días.
6. Es prudente realizar un electrocardiograma (ECG) inicial y repetirlo al cabo de unos días para determinar la conducción auriculoventricular cada vez que se aumenta la dosis de la formulación de liberación prolongada por encima de 480 mg/día.
7. La dosis diaria de verapamilo necesaria para aliviar las cefaleas en racimos generalmente es muy superior a las dosis empleadas para el tratamiento de la hipertensión arterial. Existen informes de pacientes que han necesitado hasta 960

mg/día para aliviar la cefalea.

8. Si no puede conseguirse el alivio completo de las cefaleas con el verapamilo o si la dosis necesaria no puede tolerarse debido a hipotensión arterial o a estreñimiento, hay que añadir litio a la dosis máxima tolerada. A menudo es suficiente una pequeña dosis de litio añadida al verapamilo, es decir, 150-300 mg 2 veces/día.

9. Si no, puede probarse el litio solo y añadir verapamilo si el litio solo no resulta eficaz. El tratamiento sólo con litio es especialmente eficaz en la cefalea en racimos crónica, pero pueden ser necesarias dosis elevadas para conseguir alivio. Una dosis inicial frecuente son 300 mg de carbonato de litio 3 veces/día.

10. El verapamilo está contraindicado en el bloqueo auriculoventricular y el síndrome de disfunción sinusal; los efectos secundarios más frecuentes son el estreñimiento y la hipotensión arterial.

11. El litio está contraindicado en el desequilibrio hidroelectrolítico y cuando es necesaria la restricción de sodio o el tratamiento con diuréticos. Los efectos secundarios más frecuentes son las náuseas, el temblor y la diarrea. La concentración plasmática debe mantenerse por debajo de 1,5 mEq/l; tiene que determinarse con regularidad junto con los electrólitos y la función renal y tiroidea. Los síntomas de la toxicidad por litio van del temblor a las crisis epilépticas.

12. El tratamiento preventivo debe mantenerse durante el período de duración habitual de las cefaleas en racimos del paciente, que suele ser de 2-3 meses cada vez, y luego debe suspenderse hasta el inicio del siguiente brote.

CEFALEAS DE ESFUERZO Y ASOCIADAS A LA ACTIVIDAD SEXUAL

Introducción

1. La cefalea provocada por el esfuerzo físico puede deberse a:
   a. Cefalea primaria de esfuerzo, en que la cefalea se debe al esfuerzo físico y sólo se presenta con el esfuerzo físico.
   b. Actividad sexual, en cuyo caso es importante distinguir entre la cefalea preorgásmica y orgásmica. Hay que descartar una hemorragia subaracnoidea o una disección arterial en los casos de cefalea orgásmica súbita.
   c. Migraña preexistente provocada por el esfuerzo, en cuyo caso la cefalea suele aparecer después de un esfuerzo prolongado antes que de forma súbita.

Fisiopatología

1. La fisiopatología de las cefaleas de esfuerzo no está clara. En el caso de las reagudizaciones de la migraña y las cefaleas preorgásmicas, probablemente sea parecida a la causa de la migraña, con vasodilatación arterial e inflamación neurógena.
2. La cefalea primaria de esfuerzo y las cefaleas orgásmicas benignas pueden estar causadas por inflamación perivascular, que es de origen neurógeno, debida a vasodilatación o distensión vascular.

Pronóstico

1. Generalmente el pronóstico es imprevisible. La cefalea primaria de esfuerzo y la cefalea asociada a la actividad sexual a menudo mejoran con el tiempo sin tratamiento.
2. La cefalea de esfuerzo que se presenta como parte de la migraña puede responder al tratamiento preventivo de la migraña, especialmente a los β-bloqueantes.

Diagnóstico

La cefalea pulsátil provocada sólo por el esfuerzo físico es característica de la cefalea primaria de esfuerzo; es más probable que aparezca con el esfuerzo a gran altitud o con temperaturas cálidas. La cefalea preorgásmica es una sensación de dolor sordo en la región de la cabeza y cuello acompañada de una sensación de tensión u opresión muscular. Aumenta con la excitación sexual y se intensifica con el orgasmo. La cefalea orgásmica es una cefalea pulsátil intensa que aparece de manera súbita con el orgasmo. Es preciso excluir una hemorragia subaracnoidea y una disección arterial con pruebas de

imagen apropiadas.

Tratamiento

1. Generalmente, los AINE son muy eficaces.

- **a.** Las cefaleas primarias de esfuerzo o preorgásmicas pueden prevenirse tomando AINE 30-60 min antes del esfuerzo o el acto sexual previstos. La indometacina parece especialmente eficaz. La dosis inicial habitual es de 25 mg; puede aumentarse a 50 mg si es necesario.
- **b.** También se comunicado que 20-40 mg de propranolol 30-60 min antes del esfuerzo o el acto sexual es eficaz; si es necesario, el propranolol y la indometacina pueden administrarse juntos.
- **c.** Si se desea eliminar las cefaleas a largo plazo, puede probarse el tratamiento con β-bloqueantes y antagonistas del calcio, en las dosis utilizadas frecuentemente para la migraña.

CEFALEA HÍPNICA

Introducción

La cefalea hípnica es una cefalea nocturna infrecuente que se presenta en individuos mayores de 50 años.

Fisiopatología

Se desconoce, aunque es posible que sea parecida a la de la cefalea en racimos.

Pronóstico

La evolución natural del trastorno no se ha caracterizado bien; la experiencia clínica indica que el pronóstico de remisión definitiva es bueno.

Diagnóstico

Es una cefalea bilateral o generalizada, de leve a moderada, que aparece durante el sueño y despierta al paciente. En general dura de 15 min a 3 h y se presenta más de 15 días al mes.

Tratamiento

Litio, 300-600 mg a la hora de acostarse.
El tratamiento con cafeína a la hora de acostarse (normalmente una dosis de 200 mg) también puede ser eficaz.

HEMICRÁNEA PAROXÍSTICA

Introducción

1. Las crisis son parecidas en todos los aspectos a las de la cefalea en racimos, pero la frecuencia es mayor y la duración, menor. El tratamiento es distinto al de la cefalea en racimos y un elevado porcentaje de pacientes responde completamente a la indometacina.
2. Las hemicráneas paroxísticas pueden presentarse de forma episódica o crónica.

Fisiopatología

Se desconoce, aunque es posible que sea parecida a la de la cefalea en racimos.

Pronóstico

1. Generalmente la afección puede controlarse muy bien con tratamiento preventivo. No obstante, puede que sea necesario tratamiento de mantenimiento, aunque a veces en una dosis inferior a la necesaria inicialmente para aliviar las cefaleas.
2. El tratamiento a largo plazo con indometacina exige el control de la función gástrica y renal; en el primer caso, hay que realizar pruebas por si aparece anemia (hemoglobina, ferritina).

Diagnóstico

1. Cefalea unilateral con dolor que se describe como intenso, agudo y localizado en la región supraorbitaria, orbitaria o temporal.
2. Las cefaleas duran 2-30 min y se presentan a diario o casi a diario, con una frecuencia de cinco o más cada 24 h como mínimo la mitad de las veces.
3. Las cefaleas están asociadas a uno o más signos o síntomas neurovegetativos ipsolaterales, como lagrimeo, enrojecimiento, congestión y rinorrea.
4. Las cefaleas se presentan en episodios con remisiones o de manera crónica.

Tratamiento

1. Generalmente, el tratamiento sintomático es ineficaz debido a la corta duración de la cefalea.
2. El tratamiento preventivo con indometacina suele ser eficaz. Hay que probar dosis de hasta 150 mg/día antes de concluir que el fármaco es ineficaz, pero las dosis de

mantenimiento de 25-50 mg 4 veces/día suelen ser eficaces. Si la indometacina está contraindicada, es ineficaz o se tolera mal, pueden probarse los tratamientos preventivos habituales para la cefalea en racimos.

CEFALEA PUNZANTE

Introducción

También se denomina cefalea con punzadas y sacudidas o cefalea de tipo punzón. Es más frecuente en las personas que también sufren migraña.

Fisiopatología

Se desconoce, aunque probablemente sea vascular.

Pronóstico

Generalmente, las cefaleas punzantes no son graves y el pronóstico de remisión es bueno.

Diagnóstico

Son punzadas cortas de dolor unilaterales o bilaterales, sueltas o en salvas, en la primera y segunda divisiones del nervio trigémino. Duran unos segundos y aparecen de manera imprevisible.

Tratamiento

1. Cuando las cefaleas punzantes son esporádicas, basta con unas palabras tranquilizadoras y con frecuencia los pacientes no desean tratamiento.
2. Cuando son frecuentes, normalmente responden bien al tratamiento preventivo con AINE. Por lo general, la indometacina se administra en dosis de 25-50 mg 3-4 veces/día. Se desconoce la duración óptima del tratamiento. Es prudente interrumpir periódicamente la administración del fármaco; puede reanudarse si las crisis recidivan.

NEURALGIA DEL TRIGÉMINO

Introducción

La neuralgia del trigémino también se conoce como tic doloroso; la incidencia es de 4 casos por cada 100 000 habitantes/año.

Fisiopatología

1. Con frecuencia no puede identificarse ninguna causa, pero en algunos casos una arteria tortuosa puede comprimir el nervio trigémino y provocar desmielinización focal. En la esclerosis múltiple, probablemente está causada por una placa desmielinizante en la zona de entrada de la raíz del trigémino.
2. La desmielinización provoca hiperexcitabilidad axónica y los axones dañados cercanos entre sí se vuelven propensos al acoplamiento químico. La descarga sincrónica de los axones hiperexcitables, que se activa mediante estimulación mecánica ligera y recluta fibras de dolor adyacentes, provoca un dolor intenso.

Pronóstico

Con frecuencia, el tratamiento farmacológico es eficaz y se dan remisiones espontáneas. Si el tratamiento farmacológico resulta ineficaz o se tolera mal, hay que plantearse el uso de cirugía para abordar el asa vascular, especialmente al final de la evolución de la enfermedad, cuando la remisión espontánea es menos probable.

Diagnóstico

1. Se producen paroxismos de 1 s a 2 min de duración de dolor lancinante intenso en las regiones inervadas por las divisiones maxilar y mandibular del nervio trigémino. Entre los episodios puede aparecer un dolor sordo.
2. Pueden presentarse múltiples crisis durante el día.
3. El tacto ligero u otro tipo de estimulación de las zonas gatillo puede provocar dolor, especialmente en el surco nasolabial o en la boca. El dolor intenso puede provocar espasmos musculares faciales que imitan un tic.
4. La resonancia magnética (RM) craneal realzada con contraste revela a menudo compresión vascular del ganglio del trigémino.

Tratamiento

1. La tabla 11-2 muestra los fármacos que se emplean para tratar la neuralgia del

trigémino.

2. La carbamazepina es el fármaco de elección.

3. Pueden sopesarse las opciones terapéuticas quirúrgicas si el tratamiento farmacológico fracasa. Las opciones son:

a. Termocoagulación por radiofrecuencia.

b. Descompresión microvascular.

c. Radiocirugía estereotáctica.

CEFALEA POR ABUSO DE MEDICACIÓN

Introducción

1. También conocido como cefalea «de rebote», este síndrome de cefalea creciente en el contexto del uso creciente de tratamiento a corto plazo para la cefalea es más frecuente en las personas con trastornos de cefalea preexistentes, especialmente migraña.

2. Las definiciones del abuso de medicación se basan en datos científicos de calidad variable e incorporan la frecuencia y la regularidad de uso; difieren para distintas categorías de fármacos. Existe un desacuerdo considerable acerca de qué categorías de fármacos para el tratamiento a corto plazo pueden provocar cefalea por abuso de medicación.

TABLA 11-2 **Fármacos utilizados para tratar la neuralgia del trigémino**

Fármaco	Dosis iniciales (mg/dia)	Dosis de mantenimiento (mg/dia)	Precauciones antes del Tratamiento	Efectos secundarios importantes
Carbamazepina	300	1 500-2 000	Hematología, electrólitos, ECG	Sedación, hiponatremia, leucocitopenia
Fenitoína	300	300-400	Hematología, ECG	Hirsutismo, hipertrofia gingival
Baclofeno	15	80	Ninguna	Sedación
Lamotrigina	25	300-600	Función renal y hepática	Exantema
Gabapentina	900	2400-3600	Función renal	Sedación
Clonazepam	1,5	6-8	Ninguna	Sedación
Valproato sódico	500	1500-2 000	Hematología, función hepática	Aumento de peso, alopecia, náuseas

ECG, electrocardiograma.

Fisiopatología

La fisiopatología de la cefalea por abuso de medicación no se comprende bien, pero se cree que puede deberse a alteraciones en la densidad o la sensibilidad de los receptores como consecuencia de la exposición crónica al fármaco.

Pronóstico

El pronóstico de los pacientes que suspenden la medicación según las instrucciones del médico es bueno, pero los patrones muy arraigados de uso de medicación pueden ser difíciles de invertir y las recidivas son frecuentes.

Diagnóstico

1. La calidad y la localización de las cefaleas es variable, pero la cefalea tiene que haber aparecido o empeorado en el contexto de un abuso habitual de fármacos para el tratamiento a corto plazo de la cefalea durante 3 o más meses.
2. A menudo, la presentación clínica es una cefalea de fondo de intensidad baja o moderada con características de la cefalea tensional y con reagudizaciones migrañosas superpuestas.
3. Es más frecuente en las personas con trastornos de cefalea primaria preexistente, como la migraña, y puede aparecer cuando los fármacos causales se utilizan por otros motivos, como por ejemplo la artritis.
4. La cefalea debería resolverse o regresar a su patrón anterior a los 2 meses de la suspensión del presunto fármaco causante.

Tratamiento

1. Es importante identificar y tratar la cefalea por abuso de medicación, ya que es una causa frecuente de fracaso del tratamiento; existe la firme impresión clínica de que disminuye la eficacia del tratamiento preventivo.
2. Los fármacos causales frecuentes comprenden los vasoconstrictores como la cafeína o los descongestionantes. La cafeína es un ingrediente presente en muchos fármacos para el tratamiento a corto plazo de la cefalea. Permanece en el organismo hasta 2 o 3 días y no debe utilizarse más de 2 o 3 días por semana. Puede permitirse un consumo más frecuente para los triptanes de acción corta, que tienen una semivida de eliminación plasmática de 2-4 h. Hay que plantearse un consumo menos frecuente para los alcaloides del cornezuelo (ergotamina y dihidroergotamina), porque provocan vasoconstricción durante 3-5 días.
3. Para los fármacos cuyo abuso no provoca síndromes de abstinencia médicamente peligrosos, lo mejor es retirar el fármaco rápidamente para evitar pautas de deshabituación complejas y conductas de negociación. Cuando se abusa de fármacos que contienen barbitúricos u opioides, hay que reducir la dosis de forma progresiva y puede ser necesaria la hospitalización del paciente para supervisar y tratar los síntomas de abstinencia.
4. Una práctica habitual consiste en administrar un tratamiento con corticoesteroides a corto plazo y la retirada de la medicación para reducir al mínimo la aparición de cefaleas intensas por abstinencia. Puede probarse 4 mg de dexametasona 3 veces/día durante varios días; algunos médicos utilizan una tanda de 3-6 días de prednisona en dosis progresivamente decrecientes, con una dosis inicial de 15 mg 4 veces/día que se reducen en 5 mg cada cierto número de días. Para el tratamiento de otras cefaleas intensas, a menudo resultan útiles las fenotiazinas sedantes. La fisioterapia (como el masaje o el bloqueo del nervio occipital) también puede ser útil. Lo mejor es evitar el

uso de opioides o triptanes durante la fase inicial de la retirada.

5. Se recomienda hospitalizar al paciente si la retirada ambulatoria fracasa o está contraindicada. En el hospital, pueden emplearse protocolos parenterales para tratar las cefaleas. En ausencia de contraindicaciones cardiovasculares, a menudo resulta útil la administración de dihidroergotamina 1 mg por vía i.v. cada 8 h durante 3 días; normalmente, las dosis de ergotamina deben ir precedidas de un antiemético como la metoclopramida o una fenotiazina, administrado por vía oral o parenteral. También pueden utilizarse corticoesteroides i.v., como 100 mg de hidrocortisona, para las cefaleas intensas.
6. Una vez que las cefaleas se han vuelto intermitentes, hay que proporcionar tratamiento eficaz en la fase aguda para las cefaleas intensas, si es posible utilizando fármacos específicos contra la migraña como los triptanes o los alcaloides del cornezuelo.
7. Simultáneamente a la retirada de la medicación, hay que optimizar el tratamiento preventivo del trastorno de cefalea subyacente. El tratamiento con más de un fármaco preventivo puede ser útil en estos casos, especialmente si una mala respuesta al tratamiento preventivo llevó a un abuso de la medicación.
8. En algunos casos se recomienda tratamiento de mantenimiento programado con opioides de acción prolongada para las personas cuyas cefaleas no responden al tratamiento preventivo intensivo y a la retirada de la medicación. Las decisiones de este tipo deben tomarse caso por caso, pero hay indicios crecientes de que sólo un 25% o menos de estos pacientes obtienen un alivio duradero con este tratamiento. La aparición de hiperalgesia provocada por opioides se identifica cada vez más como un posible problema, y el uso inapropiado de fármacos es un riesgo persistente incluso en los pacientes que no presentan problemas al principio del tratamiento. Se aconseja realizar una interconsulta con un médico que tenga experiencia en el tratamiento de los síndromes de dolor benigno con opioides.

CEFALEA POSTRAUMÁTICA

Introducción

1. Las lesiones de la cabeza y el cuello son frecuentes y pueden dar lugar a una gran variedad de síndromes de cefalea. La mayor parte de ellos es leve y remite espontáneamente, pero algunos persisten.
2. La incidencia de cefalea postraumática depende del tipo y la localización de la lesión, pero oscila entre el 30% y el 90%. En los traumatismos leves, la cefalea es más frecuente de lo que generalmente se observa, y algunos expertos creen que la frecuencia de las cefaleas es inversamente proporcional a la gravedad del traumatismo craneal.
3. La cefalea postraumática es muy frecuente en los soldados que regresan a casa y han sobrevivido a heridas por explosión.
4. Con frecuencia, la cefalea y la cervicalgia postraumáticas están asociadas a otros síntomas, entre ellos deterioro cognitivo, estado de ánimo inestable y alteraciones de la atención.

Fisiopatología

1. La fisiopatología de la cefalea postraumática no se comprende del todo. La lesión neural, en particular el cizallamiento axónico debido al traumatismo, o el movimiento del cerebro dentro del cráneo, pueden explicar algunos de los síntomas. La afección también puede tener vías en común con los trastornos de cefalea primaria.
2. Los síntomas cervicales son frecuentes en la cefalea postraumática, y los traumatismos cervicales debidos a lesiones por flexión-extensión (desnucamiento) pueden contribuir a provocar el dolor.

Pronóstico

1. El pronóstico de la cefalea postraumática es sumamente variable y puede diferir de un país a otro según los sistemas de indemnización.
2. Otros factores de riesgo de mal pronóstico comprenden la edad, el sexo femenino y los trastornos psiquiátricos preexistentes.

Diagnóstico

1. La localización, la intensidad y los signos asociados de la cefalea son variables. Algunos pacientes tienen cefaleas de baja intensidad que se parecen a las cefaleas tensionales, con mialgias y cervicalgia importantes; otros tienen episodios que se

parecen a la migraña, con náuseas, vómitos, fotofobia y fonofobia asociados. Es frecuente un patrón mixto de cefaleas.

2. Las cefaleas suelen empezar en los 7 días siguientes al traumatismo. Se diagnostica cefalea postraumática crónica cuando las cefaleas persisten durante como mínimo 3 meses.

Tratamiento

El tratamiento depende de las características de la cefalea y comprende las estrategias terapéuticas empleadas para la migraña y la cefalea tensional. La cervicalgia asociada puede responder a la fisioterapia, como el masaje o el ejercicio. En los tipos crónicos del trastorno, los resultados del tratamiento frecuentemente son insatisfactorios, especialmente porque muchos tratamientos contra la cefalea pueden empeorar los síntomas cognitivos.

HEMICRÁNEA CONTINUA

Introducción

La hemicránea continua es una cefalea unilateral persistente sin desplazamiento lateral que responde completamente al tratamiento con indometacina.

Fisiopatología

Se desconoce, pero las similitudes con la cefalea en racimos y otras cefaleas del trigémino sugieren una etiología compartida.

Pronóstico

La evolución natural del trastorno no se ha estudiado bien. Pueden presentarse remisiones, pero no son predecibles.

Diagnóstico

1. Es una cefalea moderada persistente con reagudizaciones de dolor intenso, limitada a un lado de la cabeza.
2. Se obtiene un alivio completo o prácticamente completo con AINE en las dosis apropiadas, especialmente con la indometacina.
3. Durante las reagudizaciones hay síntomas neurovegetativos ipsolaterales locales como lagrimeo, enrojecimiento, congestión y rinorrea.

Tratamiento

1. Es necesario tratamiento preventivo debido a la naturaleza persistente de la cefalea. El tratamiento de elección es 25-50 mg de indometacina 3 veces/día. Otros AINE pueden ser útiles, pero generalmente son menos eficaces. Se desconoce la duración óptima del tratamiento.
2. Los principales riesgos del tratamiento a largo plazo son la úlcera gastroduodenal y la hemorragia digestiva.

CEFALEA ATRIBUIDA A HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Introducción

1. La cefalea y la hipertensión arterial son afecciones frecuentes que coexisten a menudo.
2. No obstante, es improbable que la hipertensión arterial crónica leve o moderada provoque cefalea. La hipertensión arterial más grave puede provocar cefalea por sí misma, pero también puede agravar un trastorno de cefalea preexistente, como la migraña.

Fisiopatología

1. La cefalea aguda puede estar causada por una crisis hipertensiva, probablemente porque el aumento brusco de la tensión arterial se transmite a las arterias cerebrales grandes sensibles al dolor. La preeclampsia y la eclampsia probablemente también provocan cefalea mediante mecanismos parecidos.
2. El feocromocitoma puede provocar aumentos intermitentes bruscos de la tensión arterial con cefalea resultante.
3. La encefalopatía hipertensiva también puede provocar cefalea como consecuencia de la extravasación de plasma y eritrocitos.

Pronóstico

Si se logra controlar la tensión arterial o eliminar la causa subyacente de la hipertensión arterial, el pronóstico es bueno.

Diagnóstico

1. Normalmente las cefaleas hipertensivas son bilaterales y de naturaleza pulsátil. Empeoran con la actividad física.
2. Pueden considerarse posibles causas específicas de cefalea hipertensiva basándose en la situación clínica y los signos acompañantes. Por ejemplo, la preeclampsia es un diagnóstico probable cuando las cefaleas hipertensivas se presentan al final del embarazo o en el puerperio, mientras que hay que pensar en un feocromocitoma cuando este tipo de cefaleas se presenta en forma de paroxismos con sudoración, palpitaciones o ansiedad.

Tratamiento

El tratamiento se dirige a la supuesta causa subyacente; casi siempre comprende medidas

tradicionales para controlar la tensión arterial.

MENINGITIS

Introducción

La incidencia de meningitis infecciosa y de los microorganismos causales varía según la edad, el sexo y la situación geográfica. En Estados Unidos, unas dos terceras partes de los casos tienen causas víricas y el resto, causas bacterianas.

Fisiopatología

1. La causa de la cefalea es la inflamación de las meninges por microorganismos infecciosos que han cruzado la barrera hematoencefálica.
2. Un gran número de virus pueden causar meningitis vírica. Son causas frecuentes los enterovirus, el virus del herpes simple de tipo 2 y el herpes de la varicela-zóster.
3. La epidemiología de la meningitis bacteriana ha cambiado con la introducción de las vacunas contra el *Haemophilus influenzae* de tipo B, contra la varicela y antineumocócica. Algunas causas de meningitis bacteriana son los estreptococos del grupo B, los microorganismos del género *Listeria* y las micobacterias.

Pronóstico

El pronóstico depende del microorganismo causante, del estado subyacente del paciente y de la rapidez de administración del tratamiento. Para muchos tipos de meningitis vírica, el pronóstico a largo plazo es bueno, aunque en la meningitis bacteriana la mortalidad es mayor y puede haber morbilidad neurológica persistente en hasta una cuarta parte de los supervivientes. La cefalea persistente puede presentarse en todos los tipos de meningitis y a veces es resistente al tratamiento.

Diagnóstico

1. La cefalea asociada a meningitis suele aparecer en estrecha asociación con la inflamación de las meninges y resolverse a los 3 meses de tratamiento eficaz o de la desaparición de la infección.
2. Las características de la cefalea son variables. El dolor puede ser grave y a menudo la cervicalgia y la rigidez cervical son síntomas asociados importantes.
3. El diagnóstico depende de la punción lumbar y el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), con la realización previa de pruebas de neuroimagen (TC o RM) si se sospecha una lesión expansiva (absceso) o hidrocefalia.
4. El análisis del LCR en la meningitis aséptica (no infecciosa) suele revelar pleocitosis linfocítica, aumento leve de la concentración de proteínas y concentración normal de

glucosa sin microorganismos infecciosos.

5. En la meningitis infecciosa, el análisis revela un aumento de la cifra de leucocitos, que es mayor en la infección bacteriana (1000-5000/mm^3) que en la meningitis vírica (100-1000/mm^3).

6. El supuesto microorganismo se identifica mediante:

- **a.** Tinción de Gram del LCR.
- **b.** Cultivo del LCR y hemocultivo (meningitis bacteriana) o determinación del valor de anticuerpos en muestras de suero de la fase aguda y convaleciente (meningitis vírica).

Tratamiento

1. En la meningitis vírica se administra tratamiento complementario sólo en ausencia de tratamiento antivírico específico.

2. Los casos potenciales de meningitis bacteriana deben tratarse inmediata y empíricamente con antibióticos. El tratamiento puede modificarse si se identifica la bacteria. El tratamiento empírico inicial habitual depende del presunto microorganismo, como se describe en el capítulo 17, y para los adultos comprende:

- **a.** Ceftriaxona, 2 g por vía i.v. cada 12 h.
- **b.** Cefotaxima, 2 g por vía i.v. cada 4 h.
- **c.** Cloranfenicol, 12,5 mg/kg por vía i.v. cada 6 h además de trimetoprima-sulfametoxazol, 5 mg/kg por vía i.v. cada 6 h (en caso de alergia a la penicilina).

3. El tratamiento sintomático de la cefalea asociada se lleva a cabo con analgésicos simples como el paracetamol o los AINE. Para cefaleas más intensas, pueden ser necesarios y apropiados los opioides.

4. Con frecuencia el tratamiento antibiótico se asocia a tratamiento con corticoesteroides, normalmente dexametasona. El uso de los corticoesteroides en la meningitis es objeto de controversia.

HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

Introducción

1. La hemorragia subaracnoidea es un factor diagnóstico importante en la cefalea de inicio muy súbito debido a la alta morbimortalidad asociada.
2. La incidencia es de 10 casos por cada 100 000 habitantes al año; la media de edad es de 50 años.
3. Factores de riesgo.
   a. Hábito tabáquico.
   b. Hipertensión arterial.
   c. Familiar de primer grado con hemorragia subaracnoidea.

Fisiopatología

1. La causa de la cefalea es la inflamación química de la piamadre y la aracnoides por la sangre presente en el espacio subaracnoideo.
2. La hemorragia en el espacio subaracnoideo generalmente aparece como consecuencia de un aneurisma, pero a veces puede deberse a una malformación arteriovenosa o a un trastorno hemorrágico.

Pronóstico

1. El 12% de los pacientes muere antes de recibir atención médica.
2. El 40% de los pacientes hospitalizados muere en el primer mes.
3. Una tercera parte de los supervivientes padece déficits neurológicos graves.

Diagnóstico

1. Cursa con cefalea de inicio muy súbito, normalmente de intensidad grave y asociada a náuseas y vómitos; a veces también se acompaña de pérdida (temporal) del conocimiento y de irritación de las meninges en la exploración.
2. Entre el 33% y el 50% de los pacientes tiene antecedentes de cefaleas parecidas de inicio muy súbito durante los días o las semanas anteriores a la hemorragia inicial (cefaleas de advertencia o «centinela»).
3. La TC craneal es la prueba diagnóstica de elección; detecta la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo en:
   a. El 90% al 95% a las 24 h.
   b. El 80% a los 3 días.

c. El 70% a los 5 días.
d. El 50% a 1 semana.
e. El 30% a las 2 semanas.

4. Ante la sospecha clínica de hemorragia subaracnoidea y resultados negativos en la TC craneal, hay que realizar una punción lumbar.

Tratamiento

1. Colocación de grapas quirúrgicas o espirales endovasculares en el aneurisma, que se traduce en la obliteración por trombosis.

2. Obliteración de la malformación arteriovenosa mediante espirales endovasculares que provocan trombosis, mediante resección o mediante radiación con el haz de rayos γ.

HEMATOMA SUBDURAL

Introducción

1. En el hematoma subdural, la sangre se acumula debajo de la duramadre cuando las venas emisarias se desgarran. Puede aparecer un hematoma subdural agudo después de un traumatismo craneal, mientras que el hematoma subdural crónico es más frecuente en el paciente anciano y puede aparecer después de un traumatismo craneal leve.
2. La incidencia de hematoma subdural crónico es de aproximadamente 1,5 a 3 casos por cada 100 000 habitantes al año. El hematoma subdural agudo se presenta en el 5% al 25% de los pacientes con traumatismos craneales graves.
3. Los factores predisponentes comprenden:
   a. Anticoagulación.
   b. Traumatismo craneal.
   c. Edad avanzada.
   d. Trastornos hemorrágicos o anticoagulación.
   e. Hipotensión intracraneal.

Fisiopatología

1. La sangre se acumula cuando las venas emisoras se desgarran y el hematoma resultante ejerce presión sobre los vasos sanguíneos de las meninges adyacentes sensibles al dolor.

Pronóstico

1. La mortalidad es de aproximadamente el 30% a los 6 meses y depende de la edad y el estado neurológico en el momento del diagnóstico.
2. El diagnóstico puede demorarse en los casos de traumatismo craneal leve o de aparición gradual.

Diagnóstico

1. La presentación clínica puede ser sutil y confundirse fácilmente con otros trastornos. La cefalea es un síntoma frecuente, pero el deterioro cognitivo o el estado mental alterado dificultan la anamnesis.
2. Otros síntomas pueden comprender problemas de equilibrio, hemiparesia, afasia y deterioro cognitivo.

3. En la exploración puede que se observen hemiparesia, alteraciones del estado mental, papiledema o parálisis del nervio oculomotor o abducens.
4. La TC craneal es la prueba diagnóstica de elección si se sospecha un posible hematoma agudo; el hematoma tiene que aparecer como una lesión hiperdensa en relación con el tejido cerebral. En los hematomas antiguos, la lesión puede ser isodensa en relación con el tejido cerebral y en ocasiones es necesaria una RM si no hay desplazamiento de la línea media.

Tratamiento

1. En la mayoría de los casos sintomáticos o cuando hay un efecto de masa está indicada la evacuación quirúrgica mediante agujeros de trepanación o la craneotomía. El resultado de la cirugía es imprevisible y pueden presentarse complicaciones (v. cap. 1).
2. En los pacientes estables, los hematomas pequeños pueden someterse a observación sin intervención quirúrgica.

ZÓSTER OFTÁLMICO

Introducción

1. La cefalea o el dolor facial pueden estar causados por brotes de zóster en la distribución del nervio trigémino, especialmente la división oftálmica.
2. La frecuencia del trastorno aumenta con la edad.
3. Es posible que algún día la vacuna contra la varicela infantil reduzca la incidencia del trastorno, pero de momento los niños no se vacunan de manera sistemática. Actualmente se dispone de una vacuna contra la varicela que está indicada en los mayores de 60 años.

Fisiopatología

1. El zóster está causado por la reactivación del virus de la varicela-zóster, que se encuentra inactivo en el ganglio del nervio trigémino. Se manifiesta por una erupción vesicular en el territorio del nervio afectado.
2. Además de con la edad, el riesgo aumenta con:
   a. Enfermedad neoplásica, especialmente tumores linfoproliferativos.
   b. Inmunodepresión por virus de la inmunodeficiencia humana o tratamiento inmuno-supresor crónico para distintos trastornos.

Pronóstico

1. El zóster oftálmico provoca complicaciones oculares en alrededor de una tercera parte de los pacientes. Estas complicaciones comprenden iritis, queratitis y epiescleritis.
2. Hasta el 75% de los pacientes puede presentar neuralgia postherpética, que es el dolor que persiste más de un mes tras la cicatrización de las lesiones cutáneas.

Diagnóstico

1. El dolor puede preceder en hasta una semana a la erupción herpética. Puede ir desde el prurito leve hasta el dolor intenso y se presenta en el lado de la infección reactivada.
2. En menos de 7 días aparece un exantema maculopapuloso en el territorio del nervio afectado que evoluciona a estadio vesicular con la aparición de pústulas, ulceración, costras y finalmente curación.
3. El proceso de curación dura alrededor de 1 mes, pero puede tener como resultado cicatrización residual.

Tratamiento

1. Hay que iniciar tratamiento antivírico lo antes posible, ya que puede reducir el riesgo de dolor persistente y complicaciones oculares.

2. Los fármacos empleados comprenden:

- **a.** 800 mg de aciclovir 5 veces/día.
- **b.** 500 mg de famciclovir cada 8 h.
- **c.** 1000 mg de valaciclovir cada 8 h.

3. Normalmente el tratamiento se mantiene durante 7 días.

4. Hay que intentar realizar una interconsulta oftalmológica para evaluar las complicaciones oftálmicas.

5. Puede iniciarse el tratamiento con antidepresivos tricíclicos, como la amitriptilina o la doxepina, junto con el tratamiento antivírico para ayudar a reducir o evitar la neuralgia postherpética.

6. Otras opciones de tratamiento para la neuropatía postherpética comprenden:

- **a.** Opioides (de acción corta y prolongada).
- **b.** 300-600 mg de gabapentina por vía oral 3 veces/día.

ARTERITIS TEMPORAL

Introducción

1. También se denomina arteritis craneal o de células gigantes, y es una vasculopatía sistémica que suele afectar a las arterias temporales.
2. También pueden estar afectados otros vasos de gran tamaño, como la aorta y la carótida.
3. Es más frecuente en las mujeres mayores de 50 años, y la incidencia aumenta con la edad.

Fisiopatología

1. Las arterias afectadas presentan inflamación transparietal de las arterias, con infiltración de linfocitos y células gigantes. Se produce estenosis luminal con isquemia distal resultante.
2. La pérdida de visión está causada por la lesión isquémica de la retina y el nervio óptico.
3. Se desconoce el fenómeno desencadenante, pero las causas víricas y otras causas infecciosas son posibles causas. Puede que los factores genéticos estén implicados en la predisposición a esta afección.

Pronóstico

1. La pérdida parcial o total de la visión es la complicación más temida y aparece en hasta una tercera parte de los pacientes no tratados.
2. La identificación y el tratamiento precoces son importantes para prevenir las complicaciones visuales.

Diagnóstico

1. Hay cefalea en la mayoría de los pacientes y se presenta en estrecha relación temporal con otros síntomas, como el engrosamiento de las arterias temporales y las alteraciones visuales. Suele desaparecer a los 3 días de tratamiento con corticoesteroides.
2. Habitualmente, la cefalea aparece de forma gradual, es persistente y de intensidad moderada, y puede estar asociada a dolor con la palpación de la piel o el cuero cabelludo o a zonas de necrosis. La localización de la cefalea es variable.
3. Otros síntomas frecuentes son fiebre, rigidez de los músculos de la cadera y el hombro

(polimialgia reumática) y claudicación mandibular y dolor al masticar.

4. Las pulsaciones de la arteria temporal pueden estar ausentes.
5. Se recomienda realizar una biopsia de la arteria temporal para realizar el diagnóstico definitivo, lo que es aconsejable debido a los posibles daños del tratamiento con corticoesteroides. La mayoría de los expertos cree que pueden realizarse biopsias hasta una semana después del inicio del tratamiento con corticoesteroides. Dado que algunas zonas de vasos sanguíneos no están afectadas, pueden ser necesarias múltiples biopsias para obtener un diagnóstico.
6. En la mayoría de los pacientes con arteritis temporal se observa una velocidad de sedimentación globular superior a 80 mm/h, pero las cifras pueden ser difíciles de interpretar debido a las variaciones basadas en la edad, el sexo y la comorbilidad. Las concentraciones de proteína C reactiva son menos variables y son superiores a 2,45 mg/dl en la mayoría de los pacientes; pueden estar elevadas aunque la velocidad de sedimentación sea normal. La anemia también es frecuente.
7. La ecografía dúplex de las arterias temporales puede revelar un «signo del halo» alrededor del vaso sanguíneo afectado.

Tratamiento

1. Hay que iniciar lo antes posible el tratamiento con prednisona (60 mg/día) para evitar la pérdida de visión. A los 3 días es evidente una mejoría de la mayoría de los síntomas, y a partir de entonces la dosis se reduce muy gradualmente.
2. Puede ser necesario el tratamiento con corticoesteroides a largo plazo durante 1 año, lo que estará determinado por los síntomas, la velocidad de sedimentación y las concentraciones de proteína C reactiva.
3. A veces se prueba el tratamiento inmunodepresor con fármacos como la azatioprina y el metotrexato.
4. Está indicada una interconsulta oftalmológica.

HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL IDIOPÀTICA

Introducción

1. Este trastorno también se denomina «seudotumor cerebral» o «hipertensión intracraneal benigna» y es de causa desconocida. Se caracteriza por un aumento crónico de la presión intracraneal (PIC). Hay cefalea en la gran mayoría de los pacientes y puede ser el síntoma inicial.
2. La incidencia anual oscila entre 1 y 2 casos por cada 100 000 personas. Es más frecuente en las mujeres y las personas con sobrepeso. La máxima incidencia se produce en la tercera década de la vida.

Fisiopatología

1. La causa subyacente del aumento de la PIC se desconoce, pero se cree que es consecuencia de un desequilibrio entre la producción y la absorción de LCR, un aumento de la resistencia a la absorción del LCR o la obstrucción funcional del seno venoso lateral.
2. La tracción debida a la tumefacción o a la presión de los senos venosos dilatados sobre los vasos sanguíneos cerebrales de gran tamaño sensibles al dolor puede provocar cefalea.
3. La obesidad, la anemia y el consumo de sustancias con estrógenos, como los anticonceptivos, o de vitamina A o tetraciclina pueden afectar al equilibrio del LCR y provocar esta afección.

Pronóstico

La complicación más temida es la pérdida de visión, que puede aparecer en hasta una cuarta parte de los pacientes no tratados.

Diagnóstico

1. Cursa con cefalea no pulsátil, difusa y diaria en más del 90% de los pacientes.
2. Puede agravarse con la tos, los estornudos u otras maniobras de Valsalva.
3. El estado mental es normal, pero en la exploración física puede detectarse papiledema, una papila óptica agrandada, parálisis del nervio abducens o un defecto de los campos visuales.
4. La punción lumbar en decúbito revela una PIC superior a 200 mm H_2O en las personas no obesas y superior a 250 mm H_2O en las personas obesas; la composición

del LCR es normal, aunque puede que se observe un bajo contenido de proteínas.

5. La cefalea se presenta en estrecha relación temporal con la aparición del aumento de la PIC y desaparece a las 72 h de la reducción satisfactoria de la presión.

6. La RM craneal con gadolinio resulta útil para evaluar otras posibles causas de los síntomas, como por ejemplo la hidrocefalia o la trombosis venosa.

7. Los datos obtenidos en los estudios de neuroimagen suelen ser normales, a excepción de la detección de unos ventrículos pequeños o una silla turca vacía en algunos casos.

8. Pueden aparecer ruidos intracraneales, adormecimiento facial, acúfenos, oscurecimiento pasajero de la visión y visión doble.

9. Alrededor de la mitad de los pacientes tiene déficits de los campos visuales, la mayoría de las veces agrandamiento de la papila óptica y limitación de la visión periférica.

10. Es imprescindible una interconsulta oftalmológica para realizar una evaluación minuciosa de los campos visuales, la agudeza y la función papilar.

Tratamiento

1. El tratamiento farmacológico se utiliza en los pacientes que no experimentan pérdida de visión y comprende:

- **a.** Un fármaco para reducir la PIC, normalmente acetazolamida.
- **b.** Pérdida de peso si es apropiado.
- **c.** Algunos clínicos utilizan corticoesteroides si hay pérdida de visión.

2. El tratamiento quirúrgico se reserva para los pacientes con pérdida de visión o mala respuesta al tratamiento farmacológico y comprende:

- **a.** Intervenciones de derivación del LCR, especialmente la derivación lumboperitoneal.
- **b.** Fenestración de la vaina del nervio óptico, que algunos creen que es la mejor intervención para conservar la vista.
- **c.** La implantación de una endoprótesis vascular en la obstrucción funcional del seno venoso lateral está en fase de estudio.

CEFALEA POR HIPOTENSIÓN DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Introducción

La cefalea atribuible a la hipotensión de LCR puede aparecer espontáneamente o como consecuencia de un traumatismo de la duramadre que permite la aparición de una fístula de LCR. Una causa frecuente es la punción lumbar u otro traumatismo.

Fisiopatología

La reducción del volumen de LCR provoca la dilatación compensadora de las venas y los senos cerebrales, con la tracción resultante sobre los vasos sanguíneos cerebrales sensibles al dolor. Esto se acentúa en la postura erguida.

Pronóstico

Si la causa de la fístula de LCR puede repararse, la cefalea desaparece en 48 h, y con frecuencia mucho antes. También puede producirse una resolución espontánea.

Diagnóstico

1. Habitualmente la cefalea es generalizada e intensa. Cuando es consecuencia de una punción lumbar o de una punción involuntaria de la piamadre al administrar anestesia, normalmente aparece a los 5 días de la intervención.
2. Empeora a los pocos minutos de ponerse de pie o sentarse, y mejora a los pocos minutos de echarse.
3. Puede estar asociada a acúfenos, hiperacusia, fotofobia y náuseas.
4. La punción lumbar muestra una presión de apertura inferior a 60 mm H_2O.
5. La RM craneal con gadolinio puede revelar realce paquimeníngeo y, a veces, pequeños hematomas subdurales.
6. Es posible que se observen indicios de fístula de LCR en la mielotomografía, la mielografía convencional o la cisternografía con radionúclidos.

Tratamiento

1. Inicialmente puede probarse el tratamiento conservador con reposo en cama, hidratación intravenosa y cafeína oral.
2. Si el tratamiento conservador no es eficaz, puede utilizarse la técnica del parche de sangre epidural, si es posible cerca del lugar de la fístula. Puede que haya que repetirla.

3. A veces se administran inyecciones de sellador de fibrina.

4. En los casos que no responden al tratamiento y en los que se conoce la localización de la fístula puede llevarse a cabo la reparación quirúrgica de la duramadre.

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL

Introducción

La trombosis venosa cerebral es una causa infrecuente de ACV con cefalea, pero su incidencia aumenta durante el embarazo y en el puerperio en las mujeres que utilizan anticonceptivos que contienen estrógenos y en las personas que padecen enfermedades inflamatorias crónicas o síndromes de hiperviscosidad.

Fisiopatología

1. Se forman coágulos de sangre en las venas corticales y los senos venosos del cerebro (rara vez sólo en las venas corticales).
2. Las alteraciones locales del riego sanguíneo, las lesiones de las paredes de los vasos sanguíneos o la hipercoagulabilidad pueden predisponer a la formación de un coágulo.
3. La congestión venosa debida al coágulo provoca la interrupción del aporte sanguíneo a las zonas adyacentes del cerebro, y en consecuencia pueden aparecer edema y hemorragia cerebral, que provocan cefalea.

Pronóstico

Del 25% al 33% de los pacientes experimenta una recuperación completa; la mortalidad en los casos no tratados es de como mínimo el 10%. Algunos pacientes presentan deterioro neurológico, crisis epilépticas o cefaleas residuales.

Diagnóstico

1. El inicio puede ser súbito o gradual. En aproximadamente la mitad de los pacientes, el síndrome tiene una evolución de 2 días a 1 mes.
2. La cefalea y las crisis epilépticas son los síntomas iniciales más frecuentes. También pueden darse déficits neurológicos focales, especialmente parálisis del nervio abducens, signos de aumento de la PIC y alteración de la conciencia.
3. En el caso de parálisis dolorosa del nervio oculomotor o abducens, hay que considerar una posible trombosis del seno cavernoso.
4. En la mayoría de los pacientes con trombosis venosa cerebral hay cefalea, pero no tiene características especiales y puede imitar un trastorno de cefalea primaria como la migraña.
5. El diagnóstico se basa en los estudios de neuroimagen.
    a. La técnica de elección es la RM, que muestra un infarto cuya distribución no se corresponde con una oclusión arterial.

b. La venografía por RM permite visualizar los senos de la duramadre y las venas corticales grandes.

c. La TC craneal con contraste puede revelar el «signo del delta vacío», en que las venas colaterales del seno sagital superior están realzadas alrededor de un trombo sinusal no realzado.

6. Las concentraciones de dímero D inferiores a 500 mg/l están asociadas a una baja probabilidad de trombosis venosa cerebral.

Tratamiento

1. Se utiliza heparina intravenosa (con el objetivo de obtener un tiempo de tromboplastina parcial 2-2,5 veces superior al tiempo de referencia).

2. En algunos centros especializados se utiliza tratamiento trombolítico sistémico.

3. La mayoría de los expertos recomienda anticoagulación con warfarina oral durante 3-6 meses.

DISECCIÓN DE LA ARTERIA CARÓTIDA

Introducción

La incidencia es de 2,5 a 3 casos por cada 100 000 habitantes al año. Es más frecuente en la madurez.

Fisiopatología

Un pequeño desgarro en la íntima de la arteria permite la entrada de sangre y la disección de las capas internas de la arteria, lo que forma un hematoma intraparietal. Esto provoca la estenosis u oclusión completa de la arteria. La disección puede ser espontánea (quizá debida a la debilidad inherente en la pared del vaso a causa de trastornos del tejido conjuntivo) o puede ser consecuencia de un traumatismo mecánico. Probablemente, la cefalea se debe a la irritación directa de las fibras sensitivas del nervio trigémino que inervan la carótida y siguen su recorrido en un plexo con fibras autónomas.

Pronóstico

1. La cefalea asociada a la disección se resuelve de forma espontánea en la mayoría de los pacientes, normalmente en una semana.
2. La mayoría de los pacientes con disecciones extracraneales se recupera bien después del tratamiento, aunque los índices de mortalidad iniciales pueden aproximarse al 10% y algunos pacientes presentan deterioro neurológico persistente.

Diagnóstico

1. Son frecuentes los siguientes signos o síntomas ipsolaterales:
   a. Dolor, especialmente en la parte anterior del cuello, la cara o el ojo, o la región temporal.
   b. Miosis y ptosis (síndrome de Horner parcial).
   c. Parálisis de los nervios craneales inferiores.
2. En el 75% de los pacientes hay isquemia cerebral en forma de accidente isquémico transitorio.
3. La angiorresonancia magnética cervical con secuencias axiales en T1 a través de la luz del vaso sanguíneo puede revelar un «signo de la media luna» alrededor de un vacío de flujo.

Tratamiento

1. Suele recomendarse anticoagulación con heparina, seguida de tratamiento con warfarina durante 3-6 meses.
2. Se ha utilizado el tratamiento con activador del plasminógeno hístico intravenoso en los pacientes que acuden en busca de tratamiento en las 3 h siguientes al inicio de la afección.
3. Rara vez se utilizan intervenciones quirúrgicas como la angioplastia con implantación de endoprótesis vascular, la embolización, la colocación de espirales o la ligadura.

Bibliografía

Antonaci F, Pareja JA, Caminero AB, et al. Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. Parenteral indomethacin: the "Indotest". *Headache.* 1998;38:122–128.

Ayanzen RH, Bird CR, Keller PJ, et al. Cerebral MR venography: normal anatomy and potential diagnostic pitfalls. *Am J Neuroradiol.* 2000;21(1):74–78.

Barnsley L, Lord S, Bogduk N. Whiplash injury. *Pain.* 1994;58:283–307.

Bateman GA. Association between arterial inflow and venous outflow in idiopathic and secondary intracranial hypertension. *J Clin Neurosci*. 2006;13(5):550–556; discussion 557.

Bates D, Ashford E, Dawson R, et al. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Sumatriptan Aura Study Group. *Neurology.* 1994;44:1587–1592.

Buccino G, Scoditti U, Patteri I, et al. Neurological and cognitive long-term outcome in patients with cerebral venous sinus thrombosis. *Acta Neurol Scand.* 2003; 107(5):330–335.

Cassidy JD, Carroll LJ, Cote P, et al. Effect of eliminating compensation for pain and suffering on the outcome of insurance claims for whiplash injury. *N Engl J Med.* 2000;342:1179–1186.

Cockburn DM, Douglas IS. Herpes zoster ophthalmicus. *Clin Exp Optom.* 2000; 83(2):59–64.

Cote P, Hogg-Johnson S, Cassidy JD, et al. The association between neck pain intensity, physical functioning, depressive symptomatology and time-to-claim-closure after whiplash. *J Clin Epidemiol.* 2001;54:275–286.

Durcan FJ, Corbett JJ, Wall M. The incidence of pseudotumor cerebri. Population studies in Iowa and Louisiana. *Arch Neurol.* 1988;45(8):875–877.

Eberhardt RT, Dhadly M. Giant cell arteritis: diagnosis, management, and cardiovascular implications. *Cardiol Rev.* 2007;15(2):55–61.

Einhaupl KM, Villringer A, Meister W, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet.* 1991;338(8767):597–600.

Ekseth K, Bostrom S, Vegfors M. Reversibility of severe sagittal sinus thrombosis with open surgical thrombectomy combined with local infusion of tissue plasminogen activator: technical case report. *Neurosurgery.* 1998;43(4):960–965.

Evans RW. Post-traumatic headaches. *Neurol Clin.* 2004;22(1):237–249.

Evans RW, Rozen TD. Etiology and treatment of new daily persistent headache. *Headache.* 2001;41(8):830–832.

Farb RI, Vanek I, Scott JN, et al. Idiopathic intracranial hypertension: the prevalence and morphology of sinovenous stenosis. *Neurology.* 2003;60(9):1418–1424.

Gabai IJ, Spierings EL. Prophylactic treatment of cluster headache with verapamil. *Headache.* 1989;29:167–168.

Hadjikhani N, Sanchez del Rio M, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:4687–4692.

Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1122–1128.

Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia.* 2004;24(suppl 1): 9–160.

Karbassi M, Raizman MB, Schuman JS. Herpes zoster ophthalmicus. *Surv Ophthalmol.* 1992;36(6):395–410.

Kasch H, Bach FW, Jensen TS. Handicap after acute whiplash injury: a 1-year prospective study of risk factors. *Neurology.* 2001;56:1637–1643.

Levine HL, Setzen M, Cady RK, et al. An otolaryngology, neurology, allergy, and primary care consensus on diagnosis and treatment of sinus headache. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134:516–523.

Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, et al. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology.* 2002;59:1011–1014.

Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, et al. Headache after frequent use of serotonin agonists zolmitriptan and naratriptan. *Lancet.* 1999;353:378.

Mickeviciene D, Schrader H, Surkiene D, et al. A historical cohort study on posttraumatic headache outside the medicolegal context. *Cephalalgia.* 2001;21:524.

Obelieniene D, Bovim G, Schrader H, et al. Headache after whiplash: a historical cohort study outside the medico-legal context. *Cephalalgia.* 1998;18:559–564.

Radhakrishnan K, Ahlskog JE, Cross SA, et al. Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). Descriptive epidemiology in Rochester, Minn, 1976 to 1990. *Arch Neurol.* 1993;50(1):78–80.

Ramadan NM, Keidel M. Chronic posttraumatic headache. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000: 771–780.

Raskin NH. The hypnic headache syndrome. *Headache.* 1988;28:534–536.

Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, et al. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain.* 2003;106:81–89.

Scholten-Peeters GG, Verhagen AP, Bekkering GE, et al. Prognostic factors of whiplash-associated disorders: a systematic review of prospective cohort studies. *Pain.* 2003;104:303–322.

Schreiber CP, Hutchinson S, Webster CJ, et al. Prevalence of migraine in patients with a history of self-reported or physician-diagnosed "sinus" headache. *Arch Intern Med.* 2004;164:1769–1772.

Sjaastad O, Spierings EL. "Hemicrania continua": another headache absolutely responsive to in-domethacin. *Cephalalgia.* 1984;4:65–70.

Spitzer WO, Skovron ML, Salmi LR, et al. Scientific monograph of the Quebec Task Force on Whiplash-associated Disorders: redefining "whiplash" and its management. *Spine.* 1995;20 (suppl 8):1S–73S.

Stewart WF, Wood C, Reed ML, et al. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia.* 2008;28:1170–1178.

Yamaguchi M. Incidence of headache and severity of head injury. *Headache.* 1992;32:427–431.

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR Y TRASTORNOS CEREBROVASCULARES

12

Steven K. Feske

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO ARTERIAL Y ACCIDENTE ISQUÉMICO TRANSITORIO

Introducción

1. El accidente cerebrovascular (ACV) es la tercera causa de muerte en Estados Unidos y la causa más frecuente de discapacidad a largo plazo.
2. El infarto cerebral y el accidente isquémico transitorio (AIT) tienen la misma fisiopatología y se diferencian principalmente por la duración de la isquemia y el infarto resultante.
3. El AIT se ha definido arbitrariamente como una isquemia cerebral focal con síntomas que desaparecen del todo a las 24 h. Las técnicas de neuroimagen han revelado que un gran número de episodios con síntomas que duran horas antes de su resolución completa son, de hecho, infartos cerebrales. Esto ha llevado a una revisión de las definiciones de AIT, que tiene en cuenta los datos obtenidos en los estudios de imagen.

Anamnesis

1. El ACV suele aparecer de manera súbita y los síntomas varían según la localización de la isquemia.
2. La anamnesis se dirige a distinguir el ACV y el AIT de otras causas de déficits focales súbitos como la migraña y las crisis focales.
3. Los factores subyacentes en la anamnesis que sugieren la causa del ACV son:
   a. Cardiopatía, incluida la fibrilación auricular (FA) y la arteriopatía periférica.
   b. Factores de riesgo ateroesclerótico (hipertensión arterial [HTA], diabetes, hipercolesterolemia, hábito tabáquico, estilo de vida sedentario, antecedentes familiares de ACV y enfermedad ateroesclerótica).
   c. Anamnesis que sugiere trombofilia, traumatismo craneal o cervical, o cervicalgia, dolor facial o cefalea, que indican disección arterial; antecedentes de fiebre, escalofríos, síntomas cardíacos o drogadicción, que indican endocarditis.
4. Cuando se considera la administración de tratamiento trombolítico urgente, hay que determinar el momento exacto de inicio de los síntomas y los problemas que contraindican este tipo de tratamiento.

Fisiopatología

1. La mayoría de los casos de isquemia cerebral focal están causados por el bloqueo de una arteria cerebral. Las causas más frecuentes de oclusión son:

   a. Embolia de material trombótico procedente de las cavidades o las válvulas cardíacas o de otra fuente, como por ejemplo la aorta.
   b. La ateroesclerosis en una arteria de tamaño grande o mediano (especialmente las arterias carótidas) provoca estenosis con reducción del riego sanguíneo distal o trombosis local, que causa una embolia arterioarterial en un vaso sanguíneo cerebral.
   c. Hipertrofia y, con el tiempo, estenosis luminal de los vasos sanguíneos cerebrales de pequeño tamaño, como resultado de la exposición prolongada a HTA, diabetes e hiperlipidemia.

2. Otras causas menos frecuentes de oclusión vascular comprenden la disección arterial cervical; la arteritis (vasculitis de vasos de tamaño grande o pequeño); el vasoespasmo; la trombofilia, y de forma excepcional, la embolia de material que no es un trombo, por ejemplo grasa, aire, tumor, líquido amniótico o dispositivos médicos. Los principales trastornos que subyacen al ACV se enumeran en la tabla 12-1, pero la mayoría es infrecuente en comparación con la embolia de origen cardíaco y la ateroesclerosis de vasos de gran tamaño o la microangiopatía.

Pronóstico

El pronóstico de un episodio isquémico aislado depende de la localización y la magnitud y la duración de la isquemia; por tanto, en última instancia depende del tamaño y la localización del infarto cerebral. El riesgo de padecer un infarto cerebral después de un AIT depende del mecanismo del AIT y del éxito del tratamiento urgente y preventivo apropiado.

Diagnóstico

Exploración

1. El examinador debe registrar la temperatura, la tensión arterial (TA) y el ritmo cardíaco, la calidad de los pulsos carotídeos y la presencia de soplos, además de la calidad de los tonos cardíacos y la presencia de un soplo y de cualquier signo que pudiera sugerir un mecanismo especial, como hemorragias lineales subungueales (endocarditis) o petequias (púrpura trombocitopénica trombótica).
2. La exploración neurológica debe definir la localización y el síndrome clínico del ACV. Esto permite predecir qué vaso sanguíneo está afectado y cuál es el mecanismo de la oclusión vascular.

Principales síndromes de accidente cerebrovascular

1. Síndrome en el territorio de la arteria cerebral media (ACM): paresia de la mirada

contralateral, hemiparesia y hemihipoestesia, a menudo con hemianopsia contralateral, y signos corticales (afasia con las lesiones del hemisferio izquierdo; síndrome de anosognosia con las lesiones del hemisferio derecho).

TABLA 12-1 Principales causas de accidente cerebrovascular

Enfermedad de vasos de gran tamaño
Enfermedad ateroesclerótica de arterias de tamaño grande y mediano: hiperlipidemia, HTA, diabetes, hiperhomocisteinemia, radioterapia, seudoxantoma elástico
Enfermedad no ateroesclerótica de arterias de tamaño grande y mediano: disección arterial, displasia fibromuscular, Moya-Moya, sarcoidosis, vasculitis fúngica y tuberculosa, vasculitis por virus de la varicela-zóster, síndromes vasculíticos sistémicos, angeítis aislada del SNC
Microangiopatía
Lipohialinosis, ateroesclerosis, infecciones (sífilis, TB, criptococosis), vasculitis
Embolia cardíaca
HTA, fibrilación auricular, cardiopatía valvular, miocardiopatía, embolia paradójica, trombo auricular izquierdo, trombo mural ventricular tras IM, endocarditis bacteriana, endocarditis trombótica no bacteriana (cáncer, síndrome antifosfolipídico), mixoma auricular izquierdo
Estados protrombóticos
Anticonceptivos orales, embarazo y puerperio, síndrome antifosfolipídico, drepanocitosis, cáncer, policitemia verdadera, trombocitosis idiopática, PTT, CID, factores protrombóticos sensiblemente elevados, carencia o disfunción de proteína C, proteína S o antitrombina III, resistencia a la proteína C activada (genotipo del factor V de Leiden o adquirida), mutación del factor IIG20210A, disfibrinogenemias, trastornos de la fibrinólisis
Drogadicción
Vasoespasmo, vasculitis, arritmias cardíacas, endocarditis, aneurisma micótico, inyección de material infectado o trombógeno
Miscelánea
CADASIL, enfermedad de Fabry, síndrome de Sneddon, MELAS

CADASIL, arteriopatía dominante autosómica cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía; CID, coagulación intravascular diseminada; HTA, hipertensión arterial; IM, infarto de miocardio; MELAS, miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a ACV; PTT, púrpura trombocitopénica trombótica; SNC, sistema nervioso central; TB, tuberculosis.

2. Síndromes (parciales) de las rama de la ACM: afasia no fluida (afasia de Broca si hay infarto perisilviano y afasia motora transcortical si el infarto respeta el área perisilviana) si afecta a las ramas de la división anterior y afasia fluida (afasia de Wernicke si hay infarto perisilviano y afasia sensitiva transcortical si el infarto respeta el área perisilviana) si afecta a las ramas de la división posterior de la ACM izquierda.

3. Síndrome de la arteria cerebral anterior (ACA): predominio de déficits sensitivos y debilidad en miembros inferiores, conservación de la visión. Los signos frontales bilaterales sugieren un origen común de las dos arterias cerebrales anteriores.

4. Síndrome de la arteria cerebral posterior (ACP): cuadrantanopsia homónima contralateral, habitualmente con función motora y somatosensitiva intacta o con déficits corticales asociados.

a. Amnesia por infarto temporal medial.

b. Alexia sin agrafia por infarto de la corteza visual y el esplenio del cuerpo calloso dominantes.

c. Agnosias, como la incapacidad para designar los colores y trastornos del reconocimiento y prosopagnosia (trastorno de reconocimiento de las caras), por

infarto de la corteza temporooccipital inferior.

5. Síndrome de la arteria basilar media que comporta estenosis u oclusión ateroesclerótica de la arteria basilar media con disfunción del puente (disartria, diplopía horizontal, vértigo, tetraparesia) y cerebelosa.

6. Síndrome de la punta de la arteria basilar que comporta la oclusión embólica de la porción distal de la arteria basilar con disfunción mesencefálica (tendencia al sueño; diplopía vertical y horizontal; ptosis bilateral; pupilas desiguales e irregulares poco reactivas), talámica y occipital.

7. Normalmente, los síndromes lacunares indican la oclusión de un vaso sanguíneo cerebral de pequeño tamaño (p. ej., síndromes motores o sensitivos puros sin pérdida de visión ni signos corticales [ausencia de afasia o anosognosia]) o hemiparesia aislada con ataxia. La disartria es frecuente cuando este tipo de infartos lacunares ocurren en el puente o la cápsula interna.

8. Los infartos en zonas límite aparecen cuando el aporte sanguíneo a una región del cerebro disminuye, ya sea por una oclusión vascular proximal o por una reducción global del riego sanguíneo debido a hipotensión arterial sistémica.

- **a.** El ACV en la zona límite anterior suele provocar el síndrome del «hombre en el barril», que se caracteriza por debilidad en los miembros inferiores y la porción proximal de los brazos con relativa conservación de la porción distal de los brazos, debido a un infarto de la zona límite entre la ACA y la ACM en la convexidad frontal alta.
- **b.** El ACV en la zona límite posterior puede provocar el síndrome de Balint (astereognosia, ataxia óptica y apraxia ocular), debido a un infarto de la zona límite entre la ACM y la ACP en la región parietooccipital.

Estudios de neuroimagen

1. Los objetivos de los estudios de neuroimagen urgentes después de un ACV son:

- **a.** Definir el lugar y la localización de un infarto demostrado y la extensión del tejido isquémico en riesgo.
- **b.** Identificar la zona de una oclusión vascular aguda.
- **c.** Identificar una hemorragia o lesiones inesperadas que imitan un infarto cerebral agudo.

2. Tomografía computarizada (TC) y angiotomografía (angio-TC).

- **a.** La TC sin contraste identifica de manera fiable la hemorragia aguda, pero no tiene sensibilidad para detectar un infarto horas después de la aparición del ACV. No obstante, a veces se detectan alteraciones sutiles: «signo de la ACM densa» del trombo en el tronco de la ACM, signo del punto en el surco lateral que indica un trombo en las ramas más distales de la ACM, o hipodensidad, pérdida de diferenciación entre la sustancia gris y blanca y borramiento de surcos, que

indican un infarto en estadios iniciales. La pérdida de diferenciación entre la sustancia gris y blanca se observa con mayor frecuencia en la región de los ganglios basales-capsular y la ínsula («signo del ribete insular»).

b. La angio-TC permite estudiar la permeabilidad de los vasos sanguíneos cerebrales desde el arco de la aorta hasta el cuello y para los vasos intracraneales de gran tamaño como mínimo hasta la primera rama más allá del círculo de Willis.

c. Las técnicas de perfusión con TC proporcionan información inmediata sobre el tamaño del infarto confirmado y del tejido hipoperfundido con riesgo de infarto.

3. Resonancia magnética (RM) y angiorresonancia magnética (angio-RM).

a. La secuencia de imágenes ponderadas en difusión de la RM es mucho más sensible que la TC para detectar un infarto en estadios iniciales. En esta secuencia, el infarto agudo se vuelve brillante a los pocos minutos del infarto hístico. La correlación con la baja señal en las imágenes del coeficiente de difusión aparente diferencia el infarto agudo de otras causas de señal brillante en las imágenes ponderadas en difusión.

b. La angio-RM define el flujo en los vasos sanguíneos cerebrales desde el arco de la aorta hasta las arterias intracraneales, pero tradicionalmente se utilizan métodos que pueden sobrestimar el grado de estenosis.

c. Las técnicas de perfusión con RM pueden facilitar información sobre el tamaño del infarto confirmado y del tejido hipoperfundido en riesgo.

4. Angiografía tradicional.

a. Es más sensible y específica que la angio-TC o la angio-RM, y sigue siendo la técnica de diagnóstico por la imagen vascular de referencia; no obstante, pocas veces es necesaria en situaciones urgentes, excepto como parte del tratamiento intervencionista.

5. Ecografía dúplex de la carótida.

a. Comprende la evaluación con ecografía Doppler de las velocidades del flujo sanguíneo e imágenes anatómicas con técnicas de flujo en escala de grises y a color.

b. Está disponible de manera generalizada, es no invasiva y, en buenas manos, define y cuantifica de manera fiable la mayoría de las lesiones ateroescleróticas proximales de la carótida.

c. Las formas de onda de la ecografía Doppler también pueden facilitar información indirecta sobre las estenosis por detrás y por delante que quedan fuera del campo de la ecografía carotídea.

6. Ecografía Doppler transcraneal (EDTC).

a. La EDTC permite obtener imágenes del flujo de los principales vasos sanguíneos del círculo de Willis, la porción proximal de las arterias cerebrales posterior, anterior y media; la arteria oftálmica, y las arterias vertebral y basilar. La información sobre la dirección y la velocidad del flujo permite identificar la

estenosis de los vasos sanguíneos intracraneales o el vasoespasmo, así como identificar las vías de colateralización.

b. Las altas velocidades de flujo indican un estrechamiento vascular por estenosis o vasoespasmo, o un aumento del flujo, como en los estados de alto flujo generalizado, como las malformaciones arteriovenosas o el flujo colateral en presencia de estenosis u oclusión en otro lugar. Puesto que la ecografía es segura y no invasiva, puede utilizarse de manera seriada para realizar exploraciones repetidas. Su aplicación más útil ha sido la evaluación seriada de la gravedad del vasoespasmo cerebral después de una hemorragia subaracnoidea (HSA).

Otras pruebas para la evaluación del accidente cerebrovascular

1. El electrocardiograma (ECG), la radiografía de tórax, la glucosa, los electrólitos, la concentración sanguínea de urea, la creatinina, el hemograma completo con plaquetas, y el tiempo de protrombina (TP), el índice normalizado internacional (INR, *international normalized ratio)* y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) deben formar parte del estudio inicial para ayudar a determinar la causa del episodio y proporcionar información que es de vital importancia para la planificación del tratamiento urgente.

2. Si hay fiebre o un soplo cardíaco, o si existen otros motivos para pensar en una posible endocarditis, entonces son importantes la proteína C reactiva (PCR) o la velocidad de sedimentación globular, el hemocultivo y el ecocardiograma para realizar el diagnóstico.

3. Si existen motivos para pensar en una posible drogadicción, resulta útil un análisis toxicológico.

4. Tras la fase aguda, están indicadas la ecocardiografía, la monitorización del ritmo cardíaco, la definición adicional de la vasculatura cerebral y pruebas analíticas dirigidas a los factores de riesgo de ACV:

a. Glucemia en ayunas; colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c, *low-density lipoprotein cholesterol)* y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-c, *high-density lipoprotein cholesterol),* y triglicéridos.

b. La elevación de la PCR de alta sensibilidad y la hiperhomocisteinemia se han identificado como factores de riesgo modificables de ateroesclerosis.

c. En los casos en que la visualización de un ateroma aórtico, de las válvulas o de la orejuela auricular izquierda, o la definición de una comunicación interauricular alta (CIAA) alterará el tratamiento preventivo secundario, hay que plantearse realizar una ecocardiografía transesofágica, porque la sensibilidad de la ecocardiografía transtorácica es baja para las lesiones que aparecen en estos lugares.

Tratamiento

Tratamiento urgente del accidente cerebrovascular isquémico

Factores hemodinámicos

1. El riego sanguíneo cerebral depende de la tensión arterial sistémica media (TAM), que se basa en la relación hemodinámica básica (FSC = [TAM – PVC]/RCV), en que FSC = flujo sanguíneo cerebral, PVC = presión venosa cerebral y RCV = resistencia cerebrovascular.

2. Las zonas del cerebro distales a las arterias estrechadas u ocluidas pueden estar irrigadas por vasos sanguíneos colaterales. Cuando están totalmente dilatados (autorregulados para aumentar al máximo el FSC), el flujo en estos vasos sanguíneos pasa a depender pasivamente de la TAM. Por tanto, es aconsejable mantener la TAM elevada en el contexto del ACV.

TABLA 12-2 **Tratamiento antihipertensivo urgente para la administración de activador del plasminógeno tisular intravenoso**

Corrección de la TA *antes* del tratamiento i.v. con tPA

Para una TAS >185 mm Hg o una TAD > 110 mm Hg

- Administrar 10-20 mg de labetalol i.v. durante 1-2 min; puede repetirse una vez, o
- Administrar 2,5-5 cm de pasta de nitroglicerina, o
- Administrar una infusión de 5 mg/h de nicardipino; aumentar la dosis en 2,5 mg/h a intervalos de 5-15 min; dosis máxima de 15 mg/h; cuando se alcance la TA deseada, reducir a 3 mg/h

Si la TA no disminuye y se mantiene > 185/110, no administrar tPA

Corrección de la TA *durante y después* del tratamiento i.v. con tPA

Registrar la TA durante las 24 h siguientes al inicio del tratamiento: cada 15 min durante el tratamiento y durante las primeras 2 h, luego cada 30 min durante 6 h y luego cada hora durante 16 h

Si la TAS es de 180-230 mm Hg o la TAD es de 105-120 mm Hg en dos o más registros realizados con 5-10 min de diferencia:

- Administrar 10 mg de labetalol i.v. durante 1-2 min. Puede repetirse cada 10-20 min; dosis máxima de 300 mg, o
- Administrar 10 mg de labetalol i.v. seguido de una infusión de 2-8 mg/min

Si la TAS es >230 mm Hg o la TAD es de 121-140 mm Hg en dos o más registros realizados con 5-10 min de diferencia:

- Administrar 10 mg de labetalol i.v. durante 1-2 min. Puede repetirse cada 10-20 min; la dosis máxima es de 300 mg, o
- Administrar 10 mg de labetalol i.v. seguido de una infusión de 2-8 mg/min, o
- Administrar una infusión de 5 mg/h de nicardipino; ajustar la dosis al alza hasta conseguir el efecto deseado mediante un aumento de 2,5 mg/h cada 5 min hasta un máximo de 15 mg/h

Si no se logra controlar la TA, considerar la posibilidad de administrar nitroprusiato sódico (en una dosis inicial de 0,5 [µg/kg]/min)

i.v., intravenoso; TA, tensión arterial; TAD, tensión arterial diastólica; TAS, tensión arterial sistólica; tPA, activador del plasminógeno tisular.
De Guidelines for early management of adults with ischemic stroke. *Stroke*. 2007;38:1655.

3. Es frecuente que las personas que padecen un ACV sufran un aumento súbito de la TA en el momento de la presentación.

a. En general, no hay que reducir la TA a menos que:

1) Sea necesario reducir la TA para cumplir los criterios de trombólisis segura (v. apartado «Trombólisis intravenosa» y las tablas 12-2 y 12-3) o a menos que los problemas médicos agudos lo exijan:

a) Infarto agudo de miocardio.

b) Disección aórtica.

c) Crisis hipertensiva con daño orgánico (insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal aguda, encefalopatía hipertensiva).

b. No se ha establecido un umbral por encima del que hay que tratar urgentemente la TA fuera de estas complicaciones; no obstante, las directrices consensuadas de la American Stroke Association proponen que hay que posponer el tratamiento a menos que la TA diastólica (TAD) esté por encima de 120 mm Hg o la TA sistólica (TAS) esté por encima de 220 mm Hg.

c. Los pacientes con un aumento excesivo de la TA que sean aptos para recibir un activador del plasminógeno tisular (tPA, *tissue plasminogen activator)* deben ser tratados urgentemente para alcanzar una TA que permita el tratamiento (TAS ≤185, TAD ≤110). La tabla 12-2 presenta los objetivos del tratamiento con antihipertensores según el ensayo clínico National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) del tPA intravenoso y recomendados por la American Stroke Association.

Factores metabólicos

1. Hay que monitorizar a los pacientes con pulsioximetría y administrar oxígeno suplementario si la desaturación es inferior al 95%.
2. Tanto la hipertermia como la hiperglucemia pueden aumentar el tamaño del infarto final; por tanto, generalmente los pacientes deben recibir antipiréticos y enfriamiento externo, si es necesario, para mantener la temperatura corporal normal e insulina para evitar la hiperglucemia.

Trombólisis intravenosa

1. Hay que considerar el tratamiento trombolítico intravenoso con tPA en todos los pacientes que acuden dentro de las 3 h siguientes a la aparición de los síntomas del ACV.
2. Hay que considerar la administración intravenosa de tPA en los pacientes que pueden recibir tratamiento al cabo de 3-4,5 h de la aparición de los síntomas si no cumplen estos criterios de exclusión adicionales: mayor de 80 años, puntuación superior a 25 en la *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS), toma anticoagulantes orales, antecedentes de ACV o diabetes*.
3. Las indicaciones y contraindicaciones de la trombólisis intravenosa se enumeran en la tabla 12-3.
4. En los pacientes adecuados, el tPA intravenoso debe administrarse en cuanto pueda llevarse a cabo la evaluación obligada. La dosis de tPA es de 0,9 mg/kg hasta una dosis total máxima de 90 mg. El 10% de esta dosis se administra en inyección

intravenosa rápida durante aproximadamente 1-2 min. El resto se administra mediante perfusión durante 1 h. Se aconseja que los servicios de urgencias implanten protocolos de administración para acelerar la preparación y reducir al mínimo los errores.

5. Hay que mantener la TA dentro de los parámetros recomendados durante 24 h tras la administración del tratamiento (v. tabla 12-2) y es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con exploraciones neurológicas seriadas y TC complementarias para detectar posibles indicios de hemorragia.

6. Tras la trombólisis intravenosa, no hay que administrar tratamiento antiagregante ni anticoagulante complementario durante 24 h.

Tratamiento intraarterial

1. Cuando se dispone de las instalaciones y los conocimientos teóricos y prácticos apropiados, la arteriografía de urgencias permite la extracción mecánica del coágulo y la administración de fármacos trombolíticos intraarteriales en los pacientes que acuden al cabo de 3-4,5 h de la aparición de los síntomas o que es seguro que no tolerarán el tratamiento sistémico. Se ha demostrado que este tipo de tratamiento estimula la recanalización rápida de las arterias ocluidas, lo que se correlaciona con resultados favorables. Un estudio controlado realizado en pacientes con oclusión proximal de la ACM demostró un beneficio clínico de la trombólisis intraarterial cuando se administraba dentro de las 6 h siguientes a la aparición de los síntomas. No obstante, el estado de las técnicas intravasculares para el tratamiento del ACV todavía se está estudiando. No hay que retrasar la trombólisis intravenosa tradicional a la espera del tratamiento intravascular.

2. El uso concurrente adecuado de las heparinas, los antiagregantes y la HTA provocada no se ha comprobado mediante estudios sistemáticos y, de momento, se basa en protocolos institucionales.

Uso temprano de antiagregantes y anticoagulantes

1. No se ha demostrado que el tratamiento en fase aguda con ácido acetilsalicílico u otros antiagregantes reduzca el tamaño del ACV, aunque en ensayos clínicos amplios el inicio temprano del tratamiento con ácido acetilsalicílico en bajas dosis ha mejorado ligeramente el resultado, posiblemente mediante una reducción de la incidencia de episodios recurrentes tempranos aproximadamente en las 2 semanas siguientes.

2. El uso temprano de heparina no fraccionada y heparinas de bajo peso molecular se ha estudiado con resultados variables.

---

* La American Stroke Association ha aprobado recientemente esta ampliación del intervalo de tiempo terapéutico para el tPA intravenoso basándose en los resultados del reciente ensayo clínico ECASS III (European Cooperative

Acute Stroke Study) y los datos del registro SITS-ISTR *(Safe Implementation of Treatments in Stroke-International Stroke Thrombolysis Registry)*.

TABLA 12-3 Indicaciones y contraindicaciones del tratamiento con activador del plasminógeno tisular intravenoso en el accidente cerebrovascular isquémico

Indicaciones

1. ACV isquémico con deterioro discapacitante
2. Dentro de las 3 h siguientes a la aparición de los síntomas (y al cabo de 3-4,5 h con los criterios de exclusión adicionales que figuran a continuación bajo «Contraindicaciones absolutas, punto 4»)[a]
3. TC craneal sin infarto bien demostrado, hemorragia u otra explicación para el deterioro neurológico focal

Contraindicaciones absolutas

1. Hemorragia en la TC craneal; infarto bien demostrado u otro diagnóstico que contraindica el tratamiento (tumor, absceso, etc.)
2. Tumor o malformación vascular del SNC conocidos
3. Deterioro leve o que mejora rápidamente
4. Sólo para el intervalo de 3-4,5 h: > 80 años, puntuación > 25 en la NIHSS, tomar anticoagulantes orales, antecedentes de ACV o diabetes

Contraindicaciones relativas[b]

1. Endocarditis bacteriana
2. Traumatismo importante dentro de los 3 meses anteriores
3. ACV dentro de los 3 meses anteriores
4. Antecedentes de hemorragia intracraneal o síntomas que hacen pensar en una HSA
5. Cirugía mayor en los últimos 14 días o cirugía menor en los últimos 10 días, incluida la biopsia hepática y renal, la toracocentesis y la punción lumbar
6. Punción arterial en un lugar no comprimible dentro de los 7 días anteriores
7. Hemorragia digestiva, urológica o pulmonar dentro de los 21 días anteriores
8. Diátesis hemorrágica o hemodiálisis conocida
9. TTPA > 40 s; INR > 1,5; recuento de plaquetas < 100 000 mm^3
10. TAS > 185 o TAD > 110 pese al tratamiento para reducir urgentemente la TA
11. Crisis epiléptica en el momento de la aparición del ACV[c]
12. Glucosa < 50 o > 400[c]

HSA, hemorragia subaracnoidea; INR, índice normalizado internacional; RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central; TA, tensión arterial; TAD, tensión arterial diastólica; TAS, tensión arterial sistólica; TC, tomografía computarizada; TTPA, tiempo de tromboplastina parcial activada.

[a]La American Stroke Association ha aprobado recientemente esta ampliación del intervalo terapéutico para el tPA intravenoso a partir de los resultados del reciente ensayo clínico ECASS III y de los datos del registro SITS-ISTR (v. *NEJM*. 2008; 359:1317 y *Lancet*. 2008; 372:1303)

[b]Estas contraindicaciones se han tomado del estudio del National Institute of Neurological Disorders and Stroke (*NEJM*. 1995; 333:1581) del tPA intravenoso. En la práctica clínica, cuando se considera que existe un gran riesgo de discapacidad permanente debida al ACV, las opiniones pueden favorecer el tratamiento.

[c]Esta contraindicación relativa pretende evitar el tratamiento en los pacientes con déficits focales debidos a otras causas aparte de la oclusión vascular. Si el déficit persiste tras la corrección de la glucosa alterada, o idealmente si puede realizarse un diagnóstico rápido mediante angio-TC o angio-RM, entonces puede estar indicado el tratamiento.

3. Parece que la prevención de los episodios recurrentes tempranos tiene algunos efectos beneficiosos en los pacientes con estenosis carotídea y FA.

4. En los pacientes con prótesis valvulares que necesitan anticoagulación y con otras lesiones cardíacas que suponen un riesgo embólico claro, lo mejor es volver a administrar anticoagulantes en cuanto su uso se considere seguro.

5. Datos anecdóticos sugieren que la reperfusión del tejido infartado es más probable que provoque la conversión hemorrágica cuando se administran anticoagulantes, cuando

los ACV son grandes, cuando se administran dosis de heparina en inyección intravenosa rápida y cuando el nivel de anticoagulación es excesivo. Por tanto, hay que tener cuidado cuando el tratamiento anticoagulante se inicia rápidamente tras un ACV isquémico.

Profilaxis de la trombosis venosa profunda

1. Los pacientes inmovilizados tras un ACV deben recibir heparina subcutánea en bajas dosis o heparina de bajo peso molecular o unas medias de compresión neumática para reducir al mínimo el riesgo de padecer trombosis venosa profunda (TVP).
2. Los pacientes que no pueden recibir anticoagulantes pueden beneficiarse del ácido acetilsalicílico para la prevención de la TVP.

Hemicraniectomía

1. En los pacientes con grandes infartos hemisféricos y «edema cerebral maligno», en los que el tratamiento farmacológico del edema cerebral y el efecto de masa puede resultar inadecuado, la hemicraniectomía, la extirpación de un gran segmento de hueso craneal y la colocación de un parche grande de duramadre puede reducir directamente la presión intracraneal (PIC) y el desplazamiento de la línea media y la hernia al permitir que el tejido infartado tumefacto sobresalga a través del defecto quirúrgico. Esto puede simplificar el tratamiento farmacológico y prolongar la supervivencia después de ACV extensos.
2. La hemicraniectomía puede salvar vidas, pero el paciente y la familia deben comprender que el deterioro discapacitante subyacente provocado por el ACV no se altera.

Prevención secundaria del accidente cerebrovascular isquémico

Tratamiento antiagregante

Se ha demostrado que el ácido acetilsalicílico en bajas dosis (81-650 mg/día), el ácido acetilsalicílico asociado a dipiridamol (ácido acetilsalicílico, 25 mg/dipiridamol, 200 mg 2 veces/día)[1] y el clopidogrel (75 mg/día) reducen el riesgo de episodios recurrentes tras un ACV y un AIT. No se ha demostrado que la asociación de ácido acetilsalicílico y clopidogrel tenga más efectos beneficiosos que el tratamiento con un único fármaco o el ácido acetilsalicílico con dipiridamol para la prevención secundaria en general. No obstante, en los pacientes con FA que no pueden tomar warfarina, la asociación de ácido acetilsalicílico y clopidogrel proporciona protección adicional contra el ACV isquémico, aunque con un riesgo hemorrágico adicional (v. el siguiente apartado «Fibrilación auricular»). Habitualmente, el ácido acetilsalicílico se utiliza en dosis de 81-325 mg, aunque en algunos pacientes con resistencia relativa al ácido acetilsalicílico pueden ser

más eficaces dosis mayores. Las dosis más bajas acarrean un menor riesgo hemorrágico.

Fibrilación auricular

1. Se ha demostrado en varios estudios que la warfarina reduce el riesgo de ACV en los pacientes con FA y que los ACV que aparecen en estos pacientes suelen tener lugar durante las interrupciones del tratamiento anticoagulante.

2. Todos los pacientes con FA paroxística persistente o recurrente deben recibir tratamiento con warfarina para alcanzar un INR de aproximadamente 2-3, a menos que haya contraindicaciones claras para su uso (una de las cuales es el riesgo de caída).

3. El ácido acetilsalicílico también reduce el riesgo de ACV en los pacientes con FA, aunque su efecto es menor que el de la warfarina. Un ensayo clínico reciente ha demostrado que la asociación de ácido acetilsalicílico y clopidogrel es más eficaz que el ácido acetilsalicílico solo para evitar el ACV en el contexto de la FA; esto es, sin embargo, a expensas de un mayor riesgo de hemorragia, principalmente digestiva.

4. Los pacientes con FA auricular aislada (menores de 60 años, sin ACV ni AIT previos, con ECG y ecocardiograma normales, sin HTA y sin diabetes) son la única excepción. Parece que estos pacientes tienen un riesgo de ACV comparable al de la población general y en estos casos la anticoagulación no está indicada para la prevención *primaria.* Estos pacientes deben recibir ácido acetilsalicílico en bajas dosis.

Estenosis arterial intracraneal

El estudio Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) observó que el aumento del riesgo de hemorragia grave superaba cualquier efecto beneficioso de la prevención del ACV isquémico. Por tanto, la mayoría de los pacientes con estenosis intracraneal sintomática deben recibir tratamiento antiagregante. En los pacientes con estenosis intracraneal sintomática cuyos síntomas isquémicos focales persisten con antiagregantes o con warfarina, se ha llevado a cabo con éxito la angioplastia y la implantación de endoprótesis vasculares.

---

[1] *Nota del revisor:* en algunos países de Europa (España, Grecia, Italia y Portugal) se recomienda mucho el trifusal (300 mg 2 veces/día), no comercializado en Estados Unidos pero con los mismos efectos que el ácido acetilsalicílico.

Cardiopatía valvular y otras cardiopatías

1. Los pacientes con valvulopatía reumática y otras valvulopatías que presentan indicios de ACV embólico o AIT pueden beneficiarse de la anticoagulación; no obstante, no se han definido claramente los subgrupos de pacientes que deben tratarse con anticoagulación a largo plazo.
2. En los pacientes con prótesis valvulares mecánicas y mayor riesgo embólico, la anticoagulación está claramente indicada. El intervalo óptimo de INR para la anticoagulación varía en función del tipo y la posición de la válvula. La tabla 12-4 presenta los intervalos óptimos de INR recomendados por el American College of Chest Physicians para los pacientes con prótesis valvulares cardíacas mecánicas.
3. Los pacientes con miocardiopatía dilatada tienen un mayor riesgo de padecer un ACV embólico que disminuye con la warfarina, pero no se ha definido bien el umbral para la administración de anticoagulación. Un estudio amplio observó un mayor riesgo con una fracción de eyección inferior a 0,35, un incremento progresivo del riesgo con el descenso de la fracción de eyección y una disminución de este riesgo con warfarina.
4. Hasta ahora no se han establecido normas claras para el tratamiento del ACV o el AIT criptógeno en el contexto de una CIAA. Con una CIAA, parece que el riesgo de infarto es mayor en presencia de un aneurisma del tabique interauricular. La elevada frecuencia de CIAA en la población sana hace que esta cuestión terapéutica sea difícil e importante.
5. En este momento, es razonable aconsejar que los pacientes con ACV o AIT y CIAA reciban antiagregantes, que los pacientes con un trombo venoso identificado reciban anticoagulación durante como mínimo 3 meses, que los estados de trombofilia (hipercoagulabilidad) se traten con anticoagulación a largo plazo y que en los ACV o AIT recurrentes pese al tratamiento con warfarina se sopese el cierre de la CIAA. No se ha comprobado si el tamaño grande de la abertura o la presencia de un aneurisma del tabique interauricular solamente justifican el cierre.

TABLA 12-4 **Intervalo de INR recomendado para la anticoagulación de los pacientes con prótesis valvulares cardíacas mecánicas**

Tipo de válvula/posición/afección que causa complicaciones	Objetivo recomendado de INR (intervalo)
Válvula bivalva de St. Jude Medical/posición aórtica	2,5 (2,0-3,0)
Válvula de disco oscilante/posición mitral	3,0 (2,5-3,5)
Válvula bivalva/posición mitral	3,0 (2,5–3,5)
Válvula bivalva de CarboMedics/posición aórtica/tamaño AI normal y RSN	2,5 (2,0-3,0)
Válvula mecánica de disco oscilante de Medtronic-Hall/posición aórtica/tamaño AI normal y RSN	2,5 (2,0-3,0)
Válvula mecánica/factores de riesgo adicionales (FA, IM, HAI, lesión endocárdica, baja FEVI)	3,0 (2,5-3,5) + ácido acetilsalicílico en dosis bajas[a]
Válvula de tipo jaula (disco o bola)	3,0 (2,5-3,5) + ácido acetilsalicílico en dosis bajas[a]
Válvula mecánica/embolia sistémica pese a INR terapéutico	3,0 (2,5-3,5) + ácido acetilsalicílico en dosis bajas[a]
Válvula mecánica/durante los intervalos en que debe interrumpirse la warfarina	Heparina de bajo peso molecular

AI, aurícula izquierda; FA, fibrilación auricular; HAI, hipertrofia auricular izquierda; IM, infarto de miocardio; INR, índice normalizado internacional; RSN, ritmo sinusal normal.
[a]75-100 mg/día.

6. El cierre puede realizarse mediante cirugía abierta o mediante la colocación transvenosa de dispositivos diseñados para este fin.

Estenosis carotídea y otras indicaciones para el tratamiento quirúrgico

1. En los pacientes con AIT o con ACV parciales en el territorio de la arteria carótida interna (ACI) y con una estenosis carotídea ateroesclerótica significativa, hay que plantearse el uso de la endarterectomía carotídea lo antes posible en el caso de un AIT y en cuanto se considere seguro después de un ACV parcial.

a. El beneficio de la endarterectomía carotídea en los pacientes sintomáticos (ACV o AIT previo) con una estenosis del 70% o mayor se ha demostrado claramente en varios ensayos clínicos. Estos estudios iniciales no revelaron un beneficio en los pacientes con una estenosis inferior al 30%. Los datos del North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) sugieren que los pacientes con una estenosis del 30-69% tienen un riesgo intermedio y que, en aquellos con una estenosis superior al 50%, un pequeño beneficio quirúrgico adquiere significación estadística al cabo de 5 años.

b. En los pacientes asintomáticos, la prevención primaria del ACV mediante endarterectomía carotídea es una cuestión que no está clara. Dos estudios han puesto de manifiesto tras 5 años de seguimiento un pequeño beneficio a favor de la endarterectomía carotídea en los pacientes con una estenosis del 60-70% o mayor. Estos estudios otorgaron el mismo peso a los ACV tempranos, que están altamente representados en el grupo quirúrgico, debido al riesgo de ACV perioperatorio, aunque los ACV tempranos confieren una carga mayor de discapacidad acumulada. Los estudios no observaron un mayor riesgo de ACV

ni beneficio de la endarterectomía carotídea con grados crecientes de estenosis por encima del 60%. Por tanto, resulta difícil dar consejos generales respecto a los umbrales para la realización de la endarterectomía carotídea en los pacientes asintomáticos. Con los datos disponibles, es razonable recomendar la endarterectomía carotídea en los pacientes asintomáticos con estenosis grave que tienen bajo riesgo quirúrgico, especialmente si la ecografía o los estudios de imagen seriados revelan un agravamiento de la estenosis. Las estatinas y el ácido acetilsalicílico pueden ser una opción razonable.

2. La experiencia reciente con la angioplastia y la implantación de endoprótesis vasculares en las lesiones estenóticas carotídeas indica una seguridad razonable y una eficacia global parecida o ligeramente menor. Esta intervención se ha convertido hoy día en una alternativa a la endarterectomía, principalmente en los pacientes con alto riesgo quirúrgico.

Factores de riesgo de ateroesclerosis y microangiopatía

1. Tratamiento antihipertensivo.

- **a.** La HTA es uno de los principales factores de riesgo de ACV, incluso en unas cifras inferiores a las que tradicionalmente se han definido como umbrales normales. Tanto la elevación sistólica como diastólica aumentan el riesgo de ACV. Por tanto, todos los pacientes con riesgo deben recibir tratamiento óptimo para el control de la TA. La tabla 12-5 muestra los objetivos de tratamiento consensuados. Podrían utilizarse distintos fármacos para conseguir el control. El ensayo clínico Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) sugiere que los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina pueden tener cierto efecto de prevención del ACV aparte de su efecto hipotensor.

2. Estatinas y tratamiento hipolipidemiante.

- **a.** El aumento del LDL-c y los triglicéridos y la presencia de un HDL-c bajo son factores de riesgo de vasculopatía ateroesclerótica, incluido el ACV. Se ha demostrado que los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa (estatinas) reducen el LDL-c y pueden reducir los triglicéridos y elevar el HDL-c en algunos pacientes. Se ha demostrado que estos fármacos reducen el riesgo de episodios vasculares y de mortalidad ateroesclerótica, incluido el ACV. También pueden tener otros efectos beneficiosos, además de los efectos hipolipidemiantes. Los triglicéridos pueden responder al control glucémico y los fibratos, aunque las estatinas también pueden aportar beneficio. El ácido nicotínico y los fibratos son muy eficaces para elevar el HDL-c, aunque estos fármacos deben utilizarse con precaución en los diabéticos. Cuando se asocia a las estatinas, el ácido nicotínico puede provocar hiperglucemia; los fibratos pueden provocar miositis. La tabla 12-5 muestra los objetivos consensuados para el tratamiento de la hiperlipidemia.

TABLA 12-5 **Objetivos de tratamiento para la hipertensión arterial y la dislipidemia**

Factor de riesgo	Objetivo de tratamiento para la prevención secundaria	
	AHA	ADA
HTA		
TAS, mm Hg	<140 (130[a])	130
TAD, mm Hg	<90 (80[a])	80
Dislipidemia		
LDL, mg/dl	<100 (<70[b])	<100 (<70[c])
HDL, mg/dl	>35	>40 varones; >50 mujeres
CT, mg/dl	<200	
TG, mg/dl	<200	<150

ADA, American Diabetes Association; AHA, American Heart Association; CT, colesterol total; HDL, lipoproteínas de alta densidad; HTA, hipertensión arterial; LDL, lipoproteínas de baja densidad; TAD, tensión arterial diastólica; TAS, tensión arterial sistólica; TG, triglicéridos.
[a]Incluye diabéticos o pacientes con nefropatía crónica.
[b]Pacientes con riesgo muy elevado debido a múltiples factores de riesgo.
[c]Pacientes con enfermedad cardiovascular manifiesta.

b. El ensayo clínico Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) puso de manifiesto una disminución del riesgo de ACV recurrente en los pacientes que recibieron tratamiento hipolipidemiante intensivo (atorvastatina en dosis de 80 mg/día con un objetivo de LDL 70) poco después de un ACV isquémico. Esta estrategia es razonable, pero exige vigilancia por si aparece miopatía o hepatopatía.

3. Otros factores de riesgo.

a. En todos los casos, hay que fomentar la pérdida de peso, la nutrición adecuada, la moderación en el consumo de alcohol, el abandono del tabaquismo y el ejercicio físico con regularidad como medidas iniciales o simultáneas al tratamiento de los factores de riesgo modificables.

4. Hiperhomocisteinemia.

a. La hiperhomocisteinemia contribuye a aumentar el riesgo de ACV mediante dos mecanismos: promoción de la ateroesclerosis y promoción de la trombosis. Aunque los ensayos clínicos no han revelado una disminución del ACV mediante la reducción de las concentraciones de homocisteína con tratamiento vitamínico en altas dosis, en los pacientes con hiperhomocisteinemia (> 10 µmol/l) es razonable recomendar multivitaminas diarias (B_6, 1,7 mg/día; B_{12}, 2,4 mg/día; folato, 0,4 mg/día). Algunos subgrupos con alto riesgo de padecer ateroesclerosis pueden beneficiarse de un tratamiento vitamínico más agresivo.

Otras lesiones arteriales

1. Numerosas enfermedades aparte de la ateroesclerosis pueden llevar a ACV (tabla 12-1).

a. La más frecuente es la disección arterial. La disección de las arterias carótidas o vertebrales es muy frecuente y puede provocar síntomas por la afectación de la

luz del vaso y el flujo distal o por la embolización de un trombo formado en la zona de un desgarro endotelial. El riesgo de que suceda esto último disminuye probablemente con anticoagulación y antiagregantes, y lo apropiado es un período de 3-6 meses de tratamiento anticoagulante hasta que la lesión se estabilice, ya sea mediante recanalización o el cierre permanente de la arteria disecada.

b. La cefalea o una enfermedad sistémica, especialmente con elevación de la velocidad de sedimentación globular o la PCR, apuntan a la vasculitis cerebrovascular como posible causa de un ACV o un AIT.

1) Ante una elevada sospecha de arteritis gigantocelular, hay que iniciar sin demora el tratamiento con prednisona en dosis de 60-80 mg/día para reducir al mínimo el riesgo de pérdida de visión. El diagnóstico puede confirmarse con una biopsia de la arteria temporal una vez iniciado el tratamiento.

2) Existen indicios anecdóticos de que cuando ya se ha producido pérdida de visión en un ojo debido a la arteritis temporal, el uso temprano de metilprednisona en dosis elevadas reduce al mínimo el riesgo de pérdida de visión en el otro ojo.

3) La vasculitis sistémica con manifestaciones neurológicas y la angeítis primaria del SNC se tratan con corticoesteroides (p. ej., prednisona, 60-80 mg/día) con o sin otros inmunodepresores.

4) Normalmente, la vasculitis primaria del SNC exige una inmunodepresión más potente con ciclofosfamida u otros fármacos.

5) Es importante diferenciar la vasculitis aislada del SNC del linfoma intravascular u otros trastornos que la imitan para garantizar la selección del tratamiento adecuado.

6) La angeítis del SNC debe diferenciarse del síndrome de vasoconstricción cerebral reversible a partir de la presentación aguda, los hallazgos normales o casi normales del LCR y la reversibilidad de la estenosis y las dilataciones en la arteriografía que caracterizan a este último. Excepcionalmente, la biopsia cerebral será necesaria para distinguir estos trastornos.

Estados trombofílicos

1. Los dos estados trombofílicos más importantes que hay que tener cuenta al evaluar a los pacientes con ACV arterial son la trombofilia asociada al cáncer y el síndrome antifosfolipídico.

a. El cáncer, especialmente los adenocarcinomas del tubo digestivo, el pulmón o la mama, puede provocar un estado de hipercoagulabilidad caracterizado por la activación de los sistemas fibrinolítico y de generación de trombina. En algunos casos los datos analíticos reflejan este estado de trombofilia (aumento del dímero D y productos de degradación de la fibrina); no obstante, la coagulación intravascular diseminada franca con consumo de fibrinógeno, plaquetas y

factores de coagulación con prolongación del INR, el TTPA y el tiempo de protrombina es infrecuente.

b. Los ACV en este tipo de pacientes pueden deberse a una trombosis localizada en los vasos sanguíneos cerebrales, a la embolización de lesiones cardíacas como una endocarditis marántica o a la embolización de una fuente venosa a través de una CIAA u otra comunicación arteriovenosa. La anticoagulación puede reducir el riesgo trombótico en este tipo de pacientes hasta que pueda administrarse un tratamiento más definitivo para el cáncer.

2. Las principales características del síndrome antifosfolipídico son los episodios trombóticos venosos o arteriales recurrentes, la trombocitopenia y, en la mujer, el aborto espontáneo en el segundo trimestre de embarazo. Otros signos y síntomas comprenden migrañas, livedo reticular y, excepcionalmente, corea. Los datos analíticos más frecuentes son unos valores muy altos de anticuerpos anticardiolipina (IgG, IgM o IgA), la presencia de anticuerpos anti-β_2-glucoproteína, indicios de un anticoagulante (lúpico) circulante en distintas pruebas funcionales de la coagulación (p. ej., veneno de víbora de Russell, TTPA modificado, estudio de mezclas, prueba de neutralización con plaquetas para la dependencia fosfolipídica), trombocitopenia, presencia de anticuerpos antinucleares (ANA, *antinuclear antibody)* y reagina plasmática rápida (RPR) falsa positiva. El ACV es la manifestación más frecuente de trombosis arterial y existe una tendencia a que el paciente sufra recidivas en el mismo lecho vascular (arterial o venoso) de los episodios anteriores. Los pacientes con síndrome antifosfolipídico y antecedentes de un único ACV o AIT deben recibir tratamiento con warfarina de intensidad moderada (INR, 1,4-2,8) o ácido acetilsalicílico en dosis de 325 mg/día. Con los episodios recurrentes, hay que administrar anticoagulación completa (INR, 2-3) o heparina de bajo peso molecular con o sin antiagregantes.

3. Otras causas de trombofilia comprenden la carencia o disfunción heredada o adquirida de antitrombina III y proteínas C y S, y la mutación del factor V de Leiden, la resistencia adquirida a la proteína C activada y la mutación *G20210A* de la protrombina. Estos estados se han relacionado claramente con la trombosis venosa. La asociación con episodios arteriales como el ACV ha sido más difícil de confirmar. Algunos estudios de poblaciones jóvenes con ACV han observado una asociación estadística. Cuando estos trastornos están implicados por la asociación con ACV y AIT, por lo demás idiopáticos, entonces es razonable plantearse el uso de tratamiento antiagregante o anticoagulante a largo plazo; no obstante, ningún estudio sistemático sobre esta cuestión proporciona orientación acerca de la decisión clínica.

TROMBOSIS DE SENOS VENOSOS CEREBRALES

Introducción

El ACV también puede deberse a la oclusión de los senos venosos cerebrales o las venas corticales cerebrales por un trombo. Aunque es mucho menos frecuente que la oclusión arterial, es un mecanismo importante de ACV que hay que tener presente, especialmente al final del embarazo, en el puerperio y en otros estados trombofílicos.

Anamnesis

El dato importante en la anamnesis es la presencia de afecciones que predisponen al paciente a la trombosis venosa. Hay que pensar en la posibilidad de esta afección en las mujeres que están en las últimas etapas del embarazo o en el puerperio, o en los pacientes que tienen otros indicios de estados trombofílicos. Los pacientes pueden presentar cefalea, déficits focales y crisis epilépticas focales. Algunos pacientes tendrán cefaleas con o sin pérdida de visión progresiva u oscurecimiento de la visión, y hay que considerar la trombosis de senos venosos como una posible causa subyacente en todos los pacientes con síndrome de seudotumor cerebral.

Fisiopatología

La mayoría de las trombosis de senos venosos aparece en el contexto de la hipercoagulabilidad, como el embarazo o el puerperio, el cáncer o las otras trombofilias que se han mencionado anteriormente (v. «Estados trombofílicos» en el apartado sobre el tratamiento del accidente isquémico arterial y el accidente isquémico transitorio). Los traumatismos, la inflamación o los tumores adyacentes, las fístulas arteriovenosas de la duramadre o las anomalías anatómicas pueden ser factores contribuyentes en algunos casos. Se cree que los infartos subsiguientes están causados por la congestión del riego sanguíneo capilar que se produce como consecuencia del aumento de las presiones venosas. En los infartos venosos es frecuente la transformación hemorrágica.

Pronóstico

Al igual que sucede con los ACV arteriales, el pronóstico depende del tamaño, la localización y el grado de hemorragia, pero habitualmente los ACV venosos son menos completos en el territorio del infarto y, en muchos casos, el restablecimiento neurológico es excelente.

Diagnóstico

Exploración

Al igual que sucede con los ACV arteriales, los signos neurológicos focales son los hallazgos más importantes. Los signos bilaterales, las crisis epilépticas, la cefalea, el papiledema y otros indicios de aumento de la PIC deben hacer pensar en un infarto venoso.

Estudios de neuroimagen

1. La TC craneal puede revelar hiperdensidad en la región de un seno venoso trombosado o en la zona de una vena cortical trombosada. Con contraste, la pared de la duramadre circundante del seno sagital superior se realzará, mientras que la zona de la trombosis no, lo que dará lugar al «signo del delta vacío». Además, un infarto venoso puede visualizarse como una hipodensidad, una tumefacción o una hemorragia en la región de los senos afectados, por ejemplo, en la región parasagital (trombosis del seno superior) o en el lóbulo temporal (trombosis del seno transverso). Estos infartos pueden sobrepasar los límites de los territorios arteriales habituales, lo que indica que se deben a una oclusión venosa. La angio-TC en tiempos venosos puede poner de manifiesto la ausencia de llenado con contraste de los senos trombosados.
2. La RM puede revelar intensidades de señal compatibles con una trombosis aguda (isointensas en las imágenes ponderadas en T_1 e hipointensas en las imágenes ponderadas en T_2) o subaguda (hiperintensas en las imágenes ponderadas en T_1 y T_2) en los senos afectados, además de signos de infarto venoso, a menudo con conversión hemorrágica. La angioRM en tiempos venosos puede revelar ausencia de flujo en los senos trombosados.
3. La angiografía es más específica que la angio RM o la angio TC, pero, cuando éstas están disponibles, normalmente la angiografía no es necesaria para confirmar el diagnóstico.

Punción lumbar

Los hallazgos de la punción lumbar son inespecíficos. La presión del líquido cefalorraquídeo puede estar elevada, así como la concentración de proteínas, y puede haber un mayor número de eritrocitos y leucocitos.

Pruebas analíticas

Las pruebas analíticas pueden ayudar a mostrar indicios de trombofilia, infección o inflamación subyacentes (v. el apartado sobre estados trombofílicos).

Tratamiento

1. En la mayoría de los casos de trombosis de senos venosos está indicada la anticoagulación con heparina. Parece que tiene efectos beneficiosos en los pacientes con y sin hemorragia en los infartos venosos. No existe un plazo específico para la duración de la anticoagulación con warfarina, y las decisiones deben basarse tanto en la reversibilidad de la causa subyacente como en los datos anatómicos de recanalización y flujo sanguíneo colateral.
2. El cateterismo por vía venosa del seno afectado con trombólisis dirigida por catéter y la extracción mecánica del trombo pueden estar indicadas cuando los pacientes tienen déficits graves por afectación del sistema venoso profundo o afectación importante de los senos superficiales.

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR HEMORRÁGICO (HEMORRAGIA CEREBRAL)

Introducción

La hemorragia intracraneal representa alrededor del 15% de los ACV. Estos ACV pueden deberse a una HSA o a una hemorragia en el parénquima o los ventrículos cerebrales.

Anamnesis

Habitualmente, los síntomas iniciales de la HSA son la aparición súbita de una cefalea explosiva intensa, rigidez cervical, fotofobia, náuseas y vómitos. Los pacientes pueden experimentar déficit focales y pérdida súbita del conocimiento, que pueden ser pasajeros.

Al igual que sucede con los demás ACV, los síntomas de la hemorragia intraparenquimatosa dependen de la localización del episodio. Los síntomas habituales son pérdida de focalidad neurológica de inicio súbito con cefalea inicial. A menudo, los síntomas empeorarán en los minutos y las horas siguientes a su aparición. Los pacientes con hemorragias en estructuras vitales del diencéfalo y el tronco encefálico superior perderán el conocimiento inicialmente. Los que presentan hemorragias hemisféricas extensas en las zonas lobulares o de los ganglios basales o en el cerebelo pueden evolucionar rápidamente a coma, mientras la hemorragia se expande y aumenta el efecto de masa.

Fisiopatología

Existen muchas causas de hemorragia intracraneal. Los hematomas epidurales y subdurales no se clasifican como ACV y no se tratan aquí.

1. Normalmente, la HSA está causada por la rotura de un aneurisma sacular intracraneal.
2. La mayoría de las veces, la hemorragia intraparenquimatosa se debe a la HTA de larga evolución. Estas hemorragias hipertensivas suelen estar localizadas en los ganglios basales, el tálamo, el puente o el cerebelo.
3. A menudo, las hemorragias lobulares (localizadas en la sustancia blanca subcortical) en el anciano son consecuencia de una angiopatía amiloidea cerebral. En las personas más jóvenes, las causas habituales son la coagulopatía y las malformaciones arteriovenosas.
4. Distintas malformaciones vasculares cerebrales pueden provocar una hemorragia, como las malformaciones arteriovenosas, las fístulas arteriovenosas durales y los angiomas cavernosos. Los angiomas venosos y las telangiectasias capilares casi nunca provocan una hemorragia.
5. Las coagulopatías, como las causadas por la warfarina o la trombocitopenia debida a

distintos trastornos hematológicos y malignos, pueden provocar hemorragias que con frecuencia son multifocales.

6. Los tumores dan lugar en ocasiones a una hemorragia espontánea, especialmente el glioblastoma multiforme, los oligodendrogliomas y ciertos tumores metastásicos, particularmente de pulmón, melanoma, carcinoma renal y coriocarcinoma.

7. Pueden aparecer hematomas en el contexto de la drogadicción, especialmente con estimulantes como la cocaína, que provoca aumentos notables de la TA y, excepcionalmente, vasculitis.

8. Con frecuencia, los infartos venosos debidos a la trombosis de senos venosos tienen un componente hemorrágico o un coágulo evidente. La hemorragia secundaria también puede complicar los infartos arteriales.

Pronóstico

El pronóstico varía considerablemente según la localización y el tamaño de la hemorragia y según la incidencia y el tratamiento de las complicaciones.

Diagnóstico

1. Hemorragia subaracnoidea.

a. Todos los pacientes con cefalea intensa súbita deben someterse a una evaluación por posible HSA. El examinador debe comprobar si hay rigidez de nuca, hemorragias retinianas subhialoideas y déficits neurológicos sutiles, especialmente neuropatías craneales.

b. La sensibilidad de la TC craneal a la sangre en la fase aguda depende del tamaño de la HSA y del tiempo transcurrido desde su aparición. La tabla 12-6 proporciona los cálculos obtenidos en un estudio. Estos cálculos pueden ser exagerados, porque las alteraciones sutiles se interpretaron como positivas y ningún paciente tuvo una cefalea leve que se considerara que fuera una pequeña hemorragia centinela.

TABLA 12-6 **Sensibilidad de la tomografía computarizada en la hemorragia subaracnoidea**

Tiempo tras la hemorragia subaracnoidea de la tomografía computarizada	Tomografía computarizada positiva (%)
2 días	96
5 días	85
1 semanas	50
2 semanas	30
3 semanas	Casi 0

De Van Gijn J, Van Dongen KJ. The time course of aneurysmal haemorrhage on computed tomograms. *Neuroradiology*. 1982; 23:153-156, con autorización.

TABLA 12-7 **Clasificación clínica de Hunt y Hess de los pacientes con hemorragia subaracnoidea según el riesgo quirúrgico**

Grado I: cefalea asintomática o mínima y ligera rigidez de nuca
Grado II: cefalea de moderada a grave, rigidez de nuca, ausencia de deterioro neurológico excepto parálisis de nervios craneales
Grado III: somnolencia; confusión, deterioro focal leve
Grado IV: estupor, hemiparesia moderada o grave, posiblemente rigidez de descerebración temprana, alteraciones vegetativas
Grado V: coma profundo, rigidez de descerebración, aspecto moribundo
Grado VI: muerte

De Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 1968; 28:14-20, con autorización.

c. Puesto que en la TC puede pasarse por alto un número pequeño pero significativo de casos, cuando la anamnesis es indicativa del diagnóstico pero la TC es negativa, hay que realizar una punción lumbar para descartar el diagnóstico definitivamente. Los signos de HSA en la punción lumbar son la presencia de eritrocitos y xantocromía (en una muestra centrifugada). Aunque se han propuesto numerosos métodos para diferenciar la punción lumbar traumática de la verdadera HSA (como el descenso de las cifras de eritrocitos en muestras obtenidas en serie, la opinión del médico que realiza la punción lumbar, la crenación de los eritrocitos y la citología en busca de eritrocitófagos), ninguno de ellos es fiable.

d. La xantocromía tiene una sensibilidad de casi el 100% durante 2 semanas, pero sólo si se emplea la espectrofotometría para su detección. La xantocromía puede tardar varías horas en aparecer.

e. Cuando el contexto clínico indica HSA y la TC y la punción lumbar no son categóricas, hay que realizar una angiografía para buscar un aneurisma.

f. Los pacientes con HSA se clasifican mediante los sistemas de Hunt y Hess y de Fisher para facilitar la toma de decisiones terapéuticas (tablas 12-7 y 12-8). Tras la estabilización, los pacientes deben someterse a una angiografía de cuatro vasos para buscar aneurismas intracraneales.

2. Hemorragia intraparenquimatosa.

a. La hemorragia intraparenquimatosa se identifica de manera fiable como una densidad en la TC craneal y como una señal que varía de intensidad con el tiempo en la RM.

b. Las secuencias de eco de gradiente de RM son muy sensibles para detectar la hemosiderina residual de pequeñas hemorragias antiguas y pueden ser útiles para revelar una angiopatía amiloidea cerebral cuando se piensa en esta posibilidad, aunque muchos pacientes con presunta angiopatía amiloidea cerebral no presentan indicios de hemorragias múltiples en las secuencias de eco de gradiente.

TABLA 10-8 **Sistema de clasificación modificado de Fisher de la hemorragia subaracnoidea**

Grado 1: sin hemorragia evidente en la tomografía computarizada
Grado 2: hemorragia < 1 mm de espesor
Grado 3: hemorragia > 1 mm de espesor
Grado 4: cualquier espesor con hemorragia intraventricular o extensión parenquimatosa
De Fisher C, et al. *Neurosurgery*. 1980; 6:1-9.

c. Para la clasificación y el pronóstico, el volumen de la hemorragia se calcula mediante la fórmula $(d^1 \times d^2 \times d^3)/2$**, en que «d» representa un diámetro del coágulo.

d. Además de tomar nota del tamaño y la localización de la hemorragia, el examinador debe inspeccionar las imágenes en busca de indicios de extensión intraventricular, edema, desplazamiento de la línea media, hernia tentorial, amigdalina y subfalcial, lesiones vasculares subyacentes, infarto primario o secundario o tumor.

e. Cuando la TC y la RM no proporcionan una explicación adecuada de la causa de la hemorragia y el paciente es apto para cirugía, hay que plantearse seriamente la realización de una angiografía tradicional.

Tratamiento

Principios generales

(V. también cap. 1)

1. Corrección de las coagulopatías.

a. Para todos los pacientes con hemorragia intracraneal, hay que comprobar el TP (INR), el TTPA y las plaquetas, y hay que corregir las alteraciones lo antes posible. Los tratamientos disponibles para la corrección del INR elevado comprenden el plasma fresco congelado (PFC), la vitamina K, el concentrado de complejos de protrombina (CCP) y el factor VII recombinante activado (FVIIRa).

1) Hay que administrar una dosis intravenosa (i.v.) de 10 mg de vitamina K a los pacientes con INR elevado. El efecto aparece como mínimo 6 h después de la administración; por tanto, hay que administrar otros tratamientos al mismo tiempo para conseguir una corrección más inmediata. La velocidad de infusión i.v. debe ser inferior a 1 mg/min, de modo que sea posible reducir al mínimo el riesgo de anafilaxia.

2) Hay que administrar 2-6 unidades de PFC cuanto antes para iniciar una corrección más rápida del INR o TTPA elevado. Este tratamiento restituye los factores de coagulación agotados y su acción tiene un inicio rápido; no obstante,

la completa corrección exige una dosis de 15-20 ml/kg. Se tarda muchas horas en administrar este volumen y acarrea riesgo de hipervolemia.

3) El FVIIRa (15-90 mg/kg) puede corregir un INR elevado casi inmediatamente también. No obstante, tiene una semivida corta (2,6 h), de manera que puede que sean necesarias dosis repetidas y el riesgo de complicaciones tromboembólicas es alto.

4) El CCP también puede corregir el INR elevado casi inmediatamente con volúmenes bajos. Los preparados de CCP contienen los factores de coagulación dependientes de vitamina K II, VII, IX y X, de modo que es una estrategia más fisiológica que el tratamiento con FVIIRa, y la presencia de proteína C modera el riesgo de tromboembolia. La dosis se ajusta al peso corporal y depende de la gravedad de la coagulopatía y del producto concreto de CCP utilizado; por tanto, lo mejor es individualizar la dosis mediante una interconsulta con un hematólogo familiarizado con la guía fármaco-terapéutica del hospital.

5) El tratamiento óptimo de la hemorragia asociada a warfarina es probablemente la asociación de CCP, PFC y vitamina K.

b. La mejor manera de corregir la desfibrinación es mediante crioprecipitados.

c. El efecto de la heparina se invierte con sulfato de protamina a dosis de 10-50 mg i.v. durante 1-3 min (1-1,5 mg/1000 UI de heparina, si se administra dentro de los 30 min siguientes a la suspensión de la perfusión de heparina; 0,5 mg/1000 UI de heparina si se administra 30-45 min después de la suspensión de la infusión de heparina). Los pacientes que reciben sulfato de protamina deben someterse a una observación estrecha por si aparecen signos de hipersensibilidad.

d. Hay que corregir la trombocitopenia ($100 \times 10^3/\mu l$) con transfusión de plaquetas. En los trastornos resistentes a la transfusión de plaquetas, puede que haya que fijar unos objetivos más modestos para la reposición continua de plaquetas.

** El volumen de la elipse equivale a $4\pi/3(d^1/2 \times d^2/2 \times d^3/2)$, por tanto, por simplificación, aproximadamente $(d^1 \times d^2 \times d^3)/2$.

2. Corrección de la HTA: muchas personas con hemorragia intracraneal tendrán HTA. En las personas con HSA, hay que normalizar la TA con el uso de fármacos intravenosos como el nicardipino, el labetalol, el esmolol o el nitroprusiato sódico.

a. El tratamiento con nicardipino se inicia con una dosis de 5 mg/h que se ajusta para obtener el efecto deseado mediante incrementos de 2,5 mg/h cada 5 min hasta una dosis máxima de 15 mg/h.

b. El labetalol se administra de manera intermitente (10-20 mg i.v. durante 2 min; luego 40-80 mg i.v. cada 10 min hasta que se alcanza la TA deseada o se han administrado 300 mg; luego repetir la dosis eficaz cada 6-8 h) o mediante infusión continua (1-8 mg/min). Hay que tener cuidado para evitar la bradicardia excesiva. Puede pasarse a la administración oral de dosis de 200-400 mg cada 6-12 h.

c. El esmolol se administra en una dosis de carga de 20-30 mg/min i.v. durante 1 min seguida de una dosis de mantenimiento de 2-12 mg/min que se aumenta en 2-3 mg/min cada 10 min, hasta alcanzar la TA deseada (dosis máxima, 20-300 [mg/kg]/min).

d. La hidralazina puede administrarse i.v. en una dosis de 10-20 mg cada 4-6 h.

e. El enalaprilato puede administrarse i.v. en una dosis de 0,625-1,2 mg cada 6 h.

f. El nitroprusiato sódico debe evitarse en las urgencias neurológicas porque puede aumentar la PIC; no obstante, puede emplearse cuando es necesario reducir la TA urgentemente y otros fármacos no son eficaces. Se administra en una infusión continua a una velocidad de 0,25-10 (μg/kg)/min. La dosis inicial debe ser baja para evitar la reducción brusca excesiva que experimentan algunos pacientes cuando se inicia el tratamiento con este fármaco. Con la infusión rápida y prolongada, puede aparecer toxicidad por cianuro. La acidosis metabólica, la elevación de la concentración de lactato y el cociente de lactato/piruvato, y el aumento del contenido de oxígeno en la sangre venosa mixta sugieren toxicidad clínica. Las concentraciones de cianuro aumentan con las velocidades de infusión crecientes, y las velocidades de perfusión constantes de más de 4 (μg/kg)/min comportan riesgo de toxicidad. Los síntomas de toxicidad aparecen con unas concentraciones sanguíneas de cianuro de 0,05-0,1 mg/dl. Las concentraciones de tiocianato varían con la dosis acumulada. Las concentraciones tóxicas no están bien demostradas, pero se sabe que deben mantenerse por debajo de 1,75 μmol/l. Aunque las concentraciones pueden resultar útiles para confirmar la sospecha diagnóstica, el diagnóstico y la decisión de proceder al tratamiento deben basarse en los antecedentes de exposición y los signos.

3. Mantenimiento de la presión de perfusión cerebral (PPC): en las personas con hemorragia intraparenquimatosa, la TA debe controlarse sin una reducción excesiva. No se han confirmado las cifras óptimas definitivas, pero probablemente lo mejor sea una TAS inferior a 160 mm Hg, evitando al mismo tiempo los problemas de un FSC alterado. Cuando se piensa que la PIC puede estar elevada, su monitorización permite determinar la PPC basándose en la relación: PPC = TAM – PIC. Cuando se monitoriza la PIC, la PPC debe mantenerse por encima de 60-70 mm Hg. Este nivel se alcanza idealmente mediante la reducción de la PIC a unas cifras normales con medidas farmacológicas o quirúrgicas (v. cap. 1), pero a veces puede ser necesario el apoyo de la TAM con vaso-tensores, como por ejemplo:

a. Fenilefrina en dosis de 2-10 (μg/kg)/min.
b. Dopamina en dosis de 2-10 (μg/kg)/min, o
c. Noradrenalina en una dosis inicial de 0,05-0,2 (μg/kg)/min que se ajusta para obtener el efecto deseado.

Hemorragia subaracnoidea

Cuidados generales

1. En los pacientes con HSA, hay que realizar una interconsulta neuroquirúrgica para estudiar la posibilidad de llevar a cabo una angiografía y una reparación rápida del aneurisma con la colocación de espirales intraarteriales o clipaje mediante cirugía abierta. Hay que corregir rápidamente las alteraciones de la coagulación, tal como se ha descrito anteriormente. Hay que monitorizar a los pacientes en una unidad de cuidados intensivos con enfermeras especializadas en la evaluación y el tratamiento neurológicos. Los pacientes deben hacer reposo en cama en una sala tranquila con estimulación sensitiva adecuada, como la lectura, la radio o las visitas de familiares. Hay que realizar exploraciones neurológicas frecuentes en busca de alteraciones del nivel de consciencia y nuevos signos focales.
2. Hay que administrar analgésicos adecuados, como:
a. Paracetamol en dosis de 325-1000 mg.
b. Oxicodona en dosis de 5-10 mg cada 4 h.
c. Fentanilo en dosis de 50-150 μg cada 1-2 h.
d. Morfina en dosis de 1-20 mg cada 2-3 h.
El fentanilo y la morfina pueden administrarse en una infusión continua dividiendo la dosis total necesaria de 24 h por 24 para obtener la velocidad de infusión aproximada por hora. Puede ser necesaria la sedación leve con benzodiazepinas. Se administran anticonvulsivos profilácticos (p. ej., fenitoína en una dosis de carga de 20 mg/kg, y 300 mg/día o más, según sea necesario para mantener las concentraciones terapéuticas), porque una crisis epiléptica inicial puede aumentar el riesgo de padecer otra hemorragia. Los reblandecedores de heces reducen al mínimo los esfuerzos de defecación que elevan transitoriamente la PIC.
3. Hay que administrar hidratación suficiente con solución salina isotónica. Es preciso vigilar el sodio sérico y el volumen de orina, ya que los pacientes pueden presentar síndrome de pérdida renal de sal, síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH, *syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone)* o diabetes insípida. La hiponatremia es frecuente. Existen indicios de secreción inadecuada de vasopresina con eliminación insuficiente de agua libre además de pérdida renal de sodio, probablemente estimuladas por el factor natriurético auricular u otros factores plasmáticos presentes en el contexto de la enfermedad cerebral. Puesto que puede ser difícil distinguir estas dos causas de hiponatremia desde el

punto de vista clínico, puesto que la regulación alterada de la vasopresina y la pérdida renal de sal pueden darse simultáneamente y puesto que la contracción del volumen y la deshidratación pueden aumentar el riesgo de vasoespasmo cerebral, la hiponatremia en el contexto de la HSA debe tratarse con reposición adecuada de sodio y reposición y mantenimiento de la volemia, en tanto que hay que limitar el agua libre.

Tratamiento quirúrgico

1. El tratamiento definitivo de la HSA aneurismática es la obliteración del aneurisma roto. En cuanto el paciente está estable, hay que realizar una angiografía de cuatro vasos para definir el aneurisma roto y cualquier otro aneurisma. El control definitivo del aneurisma roto puede conseguirse mediante la colocación de clips quirúrgicos o espirales endovasculares. Lo ideal es que los equipos de cirugía y neurorradiología intervencionista colaboren para individualizar la elección del tratamiento basándose en las características del paciente y del aneurisma. Los aneurismas que no están rotos pueden tratarse durante la cirugía inicial o más adelante basándose en los principios quirúrgicos.
2. Otras complicaciones de la HSA para las cuales está indicada la intervención quirúrgica son el efecto de masa por hematomas grandes que exigen una descompresión quirúrgica rápida y la hidrocefalia que exige drenaje ventricular. En la mayoría de los casos, la hidrocefalia desaparecerá tras la fase aguda de la enfermedad, aunque algunos pacientes necesitan una derivación ventriculoperitoneal para el drenaje a largo plazo.

Vasoespasmo cerebral

1. Se administra nimodipino en dosis de 60 mg por vía oral o sonda nasogástrica cada 4 h durante 21 días para mejorar el resultado.
2. Hay que proporcionar hidratación suficiente con solución salina isotónica.
3. La EDTC es un estudio seguro y fiable para realizar el seguimiento de los pacientes a fin de detectar los indicios de vasoespasmo cerebral. Hay que realizar un estudio inicial de los vasos sanguíneos del círculo de Willis poco después del ingreso. Luego, pueden realizarse estudios seriados durante el período de riesgo de 2-3 semanas posterior a la aparición de la hemorragia. La expansión de la volemia puede llevarse a cabo con soluciones coloidales como la albúmina.
4. Una vez que se ha logrado el control quirúrgico del aneurisma, entonces la HTA provocada puede reducir al mínimo la alteración del flujo sanguíneo en el contexto del vasoespasmo. Esto puede conseguirse con expansión de la volemia y vasotensores, como la fenilefrina (10-1000 μg/min que se ajustan para obtener el efecto deseado). La respuesta clínica determinará el nivel de elevación necesario, normalmente una TAS de 160-200 mm Hg que se modifica para eliminar los signos isquémicos.
5. Si los pacientes tienen indicios tanto clínicos como en la EDTC de isquemia

persistente por vasoespasmo pese al tratamiento farmacológico, hay que realizar una angiografía para confirmar el presunto vasoespasmo. El tratamiento intraarterial del vasoespasmo resistente al tratamiento con angioplastia con balón y vasodilatadores, como la papaverina y los antagonistas del calcio, debe seguir los protocolos institucionales.

Hemorragia intraparenquimatosa

Las principales cuestiones que hay que tener en cuenta en el tratamiento en los pacientes con hemorragias cerebrales son:

1. Prevención de la hemorragia continua mediante la corrección inmediata de las alteraciones de la coagulación y plaquetarias (v. el apartado «Principios generales»).
2. Control inmediato de la TA elevada (v. el apartado «Principios generales»).
3. Identificación y control de los problemas quirúrgicos urgentes, como el efecto de masa que supone una amenaza, la hipertensión intracraneal (v. cap. 1) y la hidrocefalia.
4. Diagnóstico definitivo de la causa de la hemorragia y tratamiento definitivo de la causa subyacente.

Bibliografía

Accidente cerebrovascular isquémico arterial y accidente isquémico transitorio

Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke.* 2008;39:1647–1652.

Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with acute ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke.* 2007;38:1655–1711.

Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355:549–559.

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2009. *Diabetes Care.* 2009; 32(suppl. 1):S13–S61.

Barnett HJM, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med.* 1998;339:1415–1425.

Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med.* 2005;352:1305–1316.

del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, et al. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a scientific advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.*

[Epub May 28, 2009].
Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II Study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;282:2003–2011.
Hajj-Ali RA, Calabrese LH. Central nervous system vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21: 10–18.
Johnston SC. Transient ischemic attacks. *N Engl J Med.* 2002;347:1687–1692.
Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systemic review. *JAMA.* 2006;295:1050–1057.
Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1988;339:1349–1357.
National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995; 333:1581–1587.
North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med.* 1991;325:445–453.
Powers WJ. Oral anticoagulation therapy for the prevention of stroke. *N Engl J Med.* 2001;345: 1493–1495.
Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke.* 2006;37:577–617.
Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease—native and prosthetic. *Chest.* 2004;126:457S–482S.

Trombosis de senos venosos cerebrales

de Bruijn SFTM, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke.* 1999;30:484–488.
Einhäupl KM, Villringer A, Meister W, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet.* 1991;338:597–600.

Accidente cerebrovascular hemorrágico

Bederson JB, Connolly ES, Batjer HH, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke.* 2009;40:994–1025.
Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update. *Stroke.* 2007;38:2001–2023.
Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, et al. Early surgery versus initial

conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet.* 2005;365:387–397.

Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet.* 2005;366:809–817.

13 TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Lewis Sudarsky

ENFERMEDAD DE PARKINSON Y TRASTORNOS RELACIONADOS

Introducción

1. James Parkinson describió la enfermedad que lleva su nombre en 1817, tras observar las manifestaciones características de lentitud, rigidez, temblor de reposo y alteraciones de la marcha.
2. La enfermedad de Parkinson es el segundo trastorno degenerativo más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer y afecta a medio millón de personas en Estados Unidos.
3. La incidencia de la enfermedad está relacionada con la edad; no es habitual que se inicie antes de los 40 años. Su prevalencia es de un 1% a los 65 años y de un 3% a los 85.
4. Se trata principalmente de un trastorno del control motor, si bien también comporta una serie de síntomas no motores.
5. Es el motivo más frecuente de remisión de los pacientes a un especialista en trastornos del movimiento.

Fisiopatología

1. La enfermedad de Parkinson conlleva la reducción de la inervación dopaminérgica de los ganglios basales. La anatomía patológica muestra carencia de células pigmentadas en la porción compacta de la sustancia negra; estas células contienen neuromelanina y producen el neurotransmisor dopamina. Las proyecciones dopaminérgicas al caudado y al putamen facilitan el movimiento. Cuando la pérdida de células supera el 60%, se produce una carencia importante de dopamina en el prosencéfalo, lo que produce síntomas motores.
2. Se desconoce la causa de la enfermedad.
   a. Algunas neuronas de la sustancia negra en degeneración contienen inclusiones (cuerpos de Lewy), con agregados de la proteína α-sinucleína y ubiquitina.
   b. La enfermedad de Parkinson se considera un trastorno complejo, producto de numerosos factores genéticos y ambientales.
   c. Aunque la enfermedad de Parkinson típica que se inicia después de los 50 años no es hereditaria, hay mutaciones genéticas únicas que producen una forma de Parkinson. Es el caso de las mutaciones en la α-sinucleína y en el gen *parkina,* situado en el cromosoma 6, así como la mutación del gen *LRRK-2,* situado en el cromosoma 12. Estos síndromes genéticos de la enfermedad de Parkinson se inician a menudo a una edad más temprana.

Pronóstico

1. En esta enfermedad, la pérdida de células dopaminérgicas es progresiva, empieza años antes que los síntomas clínicos y prosigue a lo largo de 15 años o más.

a. La progresión es variable y la movilidad se mantiene gracias al tratamiento de restitución de la dopamina.

b. Entre el 40% y el 50% de los pacientes que reciben levodopa sufren fluctuaciones motoras a los 5 años, y entre el 75% y el 80%, a los 10 años. La mayoría presenta una incapacidad considerable a los 15 años del inicio de la enfermedad, mientras que otros mantienen una respuesta estable a la medicación y un buen equilibrio, a la vez que conservan la función cognitiva.

c. La demencia (30%) y las caídas aparecen como aspectos asociados a las limitaciones del tratamiento en pacientes con una enfermedad de Parkinson de larga duración.

2. Puede realizarse un seguimiento de la evolución de la enfermedad utilizando medidas clínicas, como la escala unificada de evaluación de la enfermedad de Parkinson (UPDRS, *Unified PD rating scale,* disponible en www.wemove.org), o mediante pruebas de diagnóstico por la imagen como la tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía por emisión de fotón único (SPECT) utilizando agentes marcados con radionúclidos. Las células dopaminérgicas no dejan una huella visible en la resonancia magnética (RM).

Diagnóstico

1. El diagnóstico se establece a partir de los síntomas clínicos; no hay datos de laboratorio que ayuden a su confirmación. El inicio suele ser asimétrico. Las características clínicas principales son:

a. Temblor en reposo: habitualmente se trata de un temblor de las manos llamado «hacer píldoras» por los movimientos de fricción entre el pulgar y el índice, que a veces afecta a las extremidades inferiores o a la mandíbula.

b. Bradicinesia: lentitud en los movimientos, dificultades para iniciar el movimiento. Ésta es la fuente principal de discapacidad, que el paciente describe a veces como debilidad o pesadez.

c. Rigidez con hipertonía en rueda dentada: signo físico que se observa mejor y se potencia mientras se mueve pasivamente la extremidad contralateral. Se aprecia mejor en la muñeca y el cuello.

d. Postura flexionada/alteración de la marcha: la postura inmóvil con flexión del tronco hacia delante es una característica de la enfermedad de Parkinson. La marcha festinante también es habitual, pero se trata de una manifestación menos específica en el diagnóstico diferencial.

2. El caso típico se inicia de manera asimétrica en las extremidades con temblor en reposo. Un diagnóstico de enfermedad de Parkinson también se basa en diversas observaciones más subjetivas y no sistemáticas: pérdida de la expresión facial, disartria hipofónica, hipersalivación y micrografía.

3. Antes de la rigidez y el temblor pueden aparecer síntomas no motores, como estreñimiento, disminución del sentido del olfato y trastorno de la conducta durante el sueño REM.

4. Hay cierto grado de imprecisión en el diagnóstico clínico. Entre el 10% y el 15% de los pacientes ingresados en una clínica para enfermos de Parkinson presentarán un trastorno relacionado. La aparición temprana (en 1 año) de desequilibrio y caídas debería indicar un diagnóstico alternativo. La ausencia de respuesta a la levodopa es a menudo indicativa de otro diagnóstico. En la tabla 13-1 se revisa el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson.

TABLA 13-1 Diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson

Trastornos neurodegenerativos con parkinsonismo atípico
Parálisis supranuclear progresiva
Atrofia multisistémica
Síndrome de Shy-Drager
Atrofia olivopontocerebelosa (atrofia multisistémica de variedad cerebelosa)
Demencia con cuerpos de Lewy
Degeneración corticobasal
Demencia frontotemporal con parkinsonismo
Síndrome de superposición Alzheimer-Parkinson
Parkinson-esclerosis amiotrófica lateral-demencia de Guam
Enfermedad de Huntington: variante rígida
Enfermedad de Hallervorden-Spatz
Síndrome de acinesia pura
Congelación de la marcha inicial progresiva
Parkinsonismo secundario
Tóxico
MPTP (metil-4-fenil-tetrahidropiridina)
Manganeso
Monóxido de carbono
Inducido por fármacos
Neurolépticos
Metoclopramida, proclorperacina
Reserpina
Enfermedad vascular (parkinsonismo arterioesclerótico)
Infartos lacunares de los ganglios basales
Enfermedad de Binswanger
Hidrocefalia
Traumatismo
Tumor
Degeneración hepatocerebral adquirida
Enfermedad de Wilson
Infecciosa
Parkinsonismo postencefalítico
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
VIH/sida

5. Son varias las pistas que contribuyen a identificar los trastornos neurodegenerativos relacionados:

a. Atrofia multisistémica.

1) Es una sinucleinopatía con una patología que afecta al sistema nigroestriatal, al cerebelo y al sistema nervioso vegetativo. Es una enfermedad más invasora que evoluciona hasta provocar la muerte en unos 5 a 10 años, y con una respuesta parcial o decreciente al tratamiento dopaminérgico.

2) Manifestaciones: los criterios de consenso para un diagnóstico de atrofia multisistémica se enumeran en la tabla 13-2.

a) Signos de insuficiencia vegetativa (hipotensión ortostática importante, disfunción urogenital).

b) Ataxia progresiva.

c) Otros «síntomas de alarma» que corroboran el diagnóstico: apnea del sueño, estridor, flexión del cuello.

b. Demencia con cuerpos de Lewy.

1) La demencia con cuerpos de Lewy forma parte del espectro de la enfermedad de Parkinson, con una patología más extensa en el prosencéfalo.

2) Manifestaciones:

a) Demencia, trastornos de la conducta y psicosis intermitente en los primeros 2 años.

b) Alteración del sueño y trastorno de la conducta durante el sueño REM.

c) Parkinsonismo.

c. Parálisis supranuclear progresiva.

1) En la parálisis supranuclear progresiva se constata neurodegeneración de estructuras de la parte superior del tronco encefálico y del diencéfalo, con acumulación de proteínas neurofibrilares t.

2) Manifestaciones:

a) Desequilibrio o caídas en las primeras fases de la enfermedad.

b) Distonía axial.

c) Alteraciones oculomotoras (en particular, fallo de la mirada conjugada hacia abajo).

d. Degeneración corticobasal.

1) La degeneración corticobasal es también una «taupatía» y su inicio es asimétrico.

2) Manifestaciones:

a) Apraxia.

b) Pérdida de la sensibilidad cortical.

c) Movimientos «del miembro ajeno».

d) A menudo se observa una pérdida focal del volumen cerebral (atrofia lobar) en las neuroimágenes.

6. En ocasiones los pacientes presentan un síndrome parkinsoniano axial y trastorno de la marcha («parkinsonismo de la parte inferior del cuerpo») relacionados con una microangiopatía cerebrovascular. El parkinsonismo secundario debido a exposición a

neurolépticos (parkinsonismo inducido por fármacos) siempre debería considerarse como un trastorno tratable. No hay que pasar por alto fármacos como la metoclopramida, la proclorperacina y los antipsicóticos atípicos. Los neurolépticos tienen una afinidad histica elevada y los signos motores pueden persistir de 4 a 12 semanas tras suspenderse su administración. Hay que considerar la enfermedad de Parkinson inducida por toxinas relacionadas con el manganeso, el monóxido de carbono o el MPTP cuando ha tenido lugar exposición a ambientes contaminados.

TABLA 13-2 **Criterios de consenso para el diagnóstico de atrofia multisistémica probable**

Enfermedad esporádica, progresiva y de inicio en la edad adulta que se caracteriza por:
Insuficiencia vegetativa que afecta a la continencia urinaria (incapacidad de controlar la emisión de orina, con disfunción eréctil en los varones) o hipotensión ortostática a los 3 min de estar de pie (al menos 30 mm Hg en la sistólica o 15 mmHg en la diastólica), y
1. Parkinsonismo que responde mal a la levodopa (bradicinesia con rigidez, temblor o inestabilidad postural), o
2. Síndrome cerebeloso (ataxia en la marcha con disartria cerebelosa, ataxia de las extremidades o disfunción oculomotora cerebelosa)

Gilman S, et al. *Neurology*. 2008; 71:670-676.

Tratamiento

El tratamiento consta de tres componentes: *1)* tratamiento inicial de la enfermedad de Parkinson que incluye el inicio de medicación dopaminérgica durante un «período de luna de miel» de respuesta a la medicación, que dura 3-6 años; *2)* tratamiento de la enfermedad más avanzada, incluidas las fluctuaciones motoras y las discinesias, y *3)* tratamiento de los síntomas no motores y de las alteraciones del estado mental. No existen algoritmos, el tratamiento debería ser siempre individualizado.

Tratamiento inicial de la enfermedad de Parkinson

1. Tras confirmar el diagnóstico, considerar si el grado de discapacidad del paciente justifica algún tipo de restitución con dopamina. Este tratamiento está destinado a pacientes con alguna dificultad en las actividades diarias o dificultades para caminar, o a aquellos que pueden ver afectado su empleo.

2. En el caso de pacientes con un diagnóstico reciente de enfermedad de Parkinson que aún no requieren restitución con dopamina, se dispone de distintas opciones terapéuticas:

a. Rasagilina: este fármaco es un inhibidor de la monoaminooxidasa B (IMAO-B), con ligeros efectos favorables sobre los primeros síntomas de la enfermedad de Parkinson. En ensayos clínicos retrasó la evolución de la discapacidad motora en los primeros 2 años. La dosis inicial es de 0,5 mg y puede aumentarse a 1,0 mg al cabo de 1 semana. La dosis debería volver a reducirse a 0,5 mg cuando se añada levodopa. Puesto que la acción de los IMAO es selectiva, el fármaco

puede utilizarse con la levodopa, y la reacción contra la tiramina es muy infrecuente en pacientes con una dieta normal. Los efectos secundarios son alteraciones del sueño e hipertensión o hipotensión. En general, no debería administrarse junto con meperidina o antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

b. Selegilina: es otro inhibidor de la enzima monoaminooxidasa B, con algunas mejoras sintomáticas en la fase inicial de la enfermedad de Parkinson. Puede mejorar el estado de ánimo y ayudar a combatir la fatiga. En un ensayo clínico a gran escala, la selegilina retrasó 1 año la introducción de la levodopa. Normalmente son suficientes 5 mg administrados 1 vez/día por la mañana. Con dosis inferiores a 15 mg no se requieren dietas especiales. Los efectos secundarios son infrecuentes y entre ellos destacan insomnio, náuseas e hipotensión. Los pacientes con confusión no toleran bien este fármco. Como ocurre con la rasagilina, se han descrito interacciones adversas con meperidina y con antidepresivos como los ISRS. Una presentación de selegilina de absorción rápida y bucodispersables evita el metabolismo hepático de primer paso. En consecuencia, se reduce la dosis (1,25-2,5 mg).

c. Amantidina: este fármaco más antiguo es un liberador de dopamina y un antagonista de los receptores del glutamato. A menudo es útil, sobre todo para tratar el temblor en pacientes que se hallan en la fase inicial de la enfermedad. Cuando la enfermedad de Parkinson ya está más avanzada, puede ser útil para reducir la discinesia. La dosis es de 100-300 mg; los efectos secundarios son livedo reticular y alucinaciones.

d. Fármacos anticolinérgicos: en pacientes más jóvenes que sufren temblores como síntoma principal, pueden ser útiles el trihexifenidilo (2 mg 3 veces/día), la benzotropina (0,5 mg 2 veces/día) o la etopropacina (50-100 mg 3 veces/día). Estos fármacos pueden provocar retención urinaria o agravar la confusión; además, los pacientes de mayor edad los toleran mal. Otro de los efectos secundarios es la sequedad de boca.

e. Opciones neuroprotectoras: actualmente no hay indicios de que ninguno de estos fármacos retrase la pérdida de células dopaminérgicas en la enfermedad de Parkinson, aunque en los ensayos clínicos se están probando varios fármacos prometedores. En un estudio piloto a pequeña escala se ha constatado que la coenzima Q-10 (CoQ-10) a dosis de 1 200 mg/día tiene algún efecto en la progresión de la puntuación de la Escala de actividades de la vida diaria.

3. En el caso de pacientes cuya enfermedad de Parkinson ha empezado a influir en sus actividades diarias, y que como resultado presentan cierto grado de discapacidad, está indicado algún tipo de restitución con dopamina. El umbral para iniciar dicho tratamiento es algo subjetivo, ya que lo determinan el médico y el paciente. Las opciones son la levodopa o un agonista dopaminérgico sintético y de acción directa. La mitad de los pacientes con enfermedad de Parkinson reciente pueden recibir un

tratamiento satisfactorio con un agonista de la dopamina como único medicamento durante un período de 3-5 años. Las complicaciones motoras pueden retrasarse, lo que constituye una ventaja en particular para los pacientes más jóvenes. La levodopa sigue siendo el tratamiento inicial preferido para pacientes mayores (más de 65 años), para pacientes clínicamente frágiles y para los que presentan problemas cognitivos y de conducta.

a. Agonistas dopaminérgicos (ropinirol, pramipexol)

1) Ventajas:

a) Las complicaciones motoras se retrasan.

b) En ensayos clínicos aleatorizados, mejor resultado con marcadores indirectos (diagnóstico por la imagen).

2) Inconvenientes:

a) Coste más elevado.

b) Más efectos adversos.

c) Somnolencia, episodios repentinos de sueño.

b. Preparados de levodopa (Sinemet®, Sinemet CR®, Stalevo®).

1) Ventajas:

a) Más fáciles de utilizar (pueden ajustarse).

b) Eficacia superior.

c) Mejor tolerados por los pacientes mayores y frágiles, así como por los que tienen alteraciones cognitivas o de conducta.

2) Inconveniente: aparición de efectos secundarios (fluctuaciones, discinesias) a lo largo del tratamiento.

4. Medicamentos utilizados para restituir la dopamina:

a. Carbidopa/levodopa (Sinemet®): principal pilar del tratamiento para la mayor parte de los pacientes con enfermedad de Parkinson, y el fármaco con el mejor índice terapéutico. El Sinemet® es una combinación de levodopa y carbidopa, un inhibidor periférico de la dopa descarboxilasa. En dosis superiores a 75 mg, la carbidopa reduce la descarboxilación periférica de la levodopa, aumenta en cuatro veces su distribución en el SNC y reduce las náuseas y la hipotensión. Se presenta en comprimidos de 25/100, 10/100 y 25/250. La dosis inicial habitual de levodopa es de 50-100 mg, 2-3 veces/día, que puede aumentarse si es necesario a 300-600 mg. Los efectos secundarios son náuseas, hipotensión, estreñimiento, confusión y alucinaciones. No se dispone de ningún preparado intravenoso para pacientes de cirugía, aunque pueden administrarse comprimidos de Sinemet® triturados mediante sonda nasogástrica.

b. Sinemet® CR (50/200 y 25/100): carbidopa/levodopa en una matriz polimérica diseñada para producir una absorción intestinal lenta y una semivida de 3-4 h. La absorción no es completa y para que se inicie algún efecto se requieren 40-60

min. Algunos pacientes consideran que este fármaco es variable o poco fiable.

c. Benserazida/levodopa (Madopar® 50/100): alternativa a la carbidopa/levodopa, que utiliza un inhibidor de la descarboxilasa distinto. Se vende principalmente en Europa.

d. Pramipexol[1]: agonista de los receptores D2 y D3 de la dopamina. Se utiliza en el tratamiento inicial con un solo medicamento o como tratamiento complementario de la enfermedad de Parkinson (con levodopa). El ajuste inicial empieza con una dosis de 0,125 mg 3 veces/día y se incrementa progresivamente durante 2-3 semanas hasta alcanzar una dosis de 0,5-0,75 mg 3 veces/día; en el tratamiento con un solo medicamento y pasado el primer año, a menudo son necesarios 3 mg/día o más. Los efectos adversos son náuseas, somnolencia, edema en las piernas, confusión y alucinaciones. Hay casos descritos de pacientes que tomaban pramipexol y ropirinol y se durmieron mientras conducían. Si aparece somnolencia, los pacientes no deberían conducir. También se han descrito dificultades para controlar los impulsos, como el juego compulsivo.

e. Ropinirol: agonista de los receptores D2 y D3 de la dopamina. Se utiliza en el tratamiento inicial con un solo medicamento o como tratamiento complementario de la enfermedad de Parkinson (con levodopa). Existe un intervalo dinámico muy amplio, con dosis de hasta 27 mg/día y superiores. El ajuste inicial comienza con 0,25 mg 3 veces/día, y se incrementa progresivamente durante 2-3 semanas hasta alcanzar una dosis de 1-3 mg 3 veces/día; en el tratamiento con un solo medicamento y pasado el primer año, a menudo son necesarios 16 mg/día o más. Los efectos adversos son náuseas, somnolencia, edema en las piernas, confusión y alucinaciones. Este fármaco es metabolizado por las enzimas CYP1A2 del hígado y puede interaccionar con otros medicamentos que comparten esta vía. Hay casos descritos de pacientes que tomaban pramipexol y ropirinol y se durmieron mientras conducían. Si aparece somnolencia, los pacientes no deberían conducir. Actualmente el ropirinol está disponible en una presentación de liberación sostenida que tiene una farmacocinética estable de 24 h, es más fácil de ajustar, puede iniciarse con dosis de 2 mg/día y aumentarse en 2 mg/día cada semana. Aparecen menos náuseas y alteraciones del sueño, pero su coste es mayor.

---

[1] *Nota del revisor:* recientemente se ha comercializado, en Europa y Latinoamérica, una presentación de pramipexol de liberación prolongada, lo que facilita el cumplimiento terapéutico.

f. Bromocriptina: antiguo agonista dopaminérgico derivado del cornezuelo que se utiliza en el tratamiento inicial de la enfermedad de Parkinson y como tratamiento complementario. Cuando se utiliza sola, la dosis inicial debería ser

menor (2,5 mg; medio comprimido 2 veces/día), aumentando poco a poco a lo largo de semanas hasta un objetivo terapéutico de 5 mg 3 veces/día. En el caso de tratamiento con un solo medicamento y pasado el primer año, pueden ser necesarias dosis de hasta 30-60 mg. Los efectos secundarios son náuseas, hipotensión, confusión, alucinaciones, edema en las piernas y eritromelalgia; muy excepcionalmente aparece fibrosis pulmonar o retroperitoneal. También se han observado alteraciones en las válvulas cardíacas, por lo que se recomienda un control anual de ecocardiograma cardíaco. (Puesto que hay disponibles otras opciones, no se recomienda este fármaco.)

g. Pergolida: antiguo agonista dopaminérgico derivado del cornezuelo que se utiliza en el tratamiento con un solo medicamento de la fase inicial de la enfermedad de Parkinson, así como en el tratamiento complementario de la enfermedad en fases más avanzadas. La dosis inicial es de 0,05 mg 3 veces/día, y se ajusta lentamente a una dosis de 0,5 mg o superior 3 veces/día. Los efectos secundarios son náuseas, hipotensión, confusión, alucinaciones, edema en las piernas y eritromelalgia; muy excepcionalmente aparece fibrosis pulmonar o retroperitoneal. También se han observado alteraciones en las válvulas cardíacas, por lo que se recomienda una ecocardiografía anual (puesto que hay disponibles otras opciones, no se recomienda este fármaco).

h. Cabergolina: agonista dopaminérgico más reciente, derivado del cornezuelo, que puede utilizarse en el tratamiento con un solo medicamento de la fase inicial de la enfermedad de Parkinson, aunque en Estados Unidos no ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) con este propósito. Este fármaco tiene una semivida prolongada y puede administrarse 2 veces/semana. Los efectos secundarios son náuseas, hipotensión, confusión, edema en las piernas y, excepcionalmente, fibrosis pulmonar o retroperitoneal. También se han observado alteraciones en las válvulas cardíacas, por lo que se recomienda un control anual con ecocardiografía.

5. Para la anorexia y las náuseas en pacientes que toman Sinemet®, las opciones son carbidopa extra, si bien esta formulación no existe fuera de Estados Unidos. Los pacientes con náuseas a menudo toleran mejor el Sinemet® CR, ya que el fármaco alcanza la concentración máxima de una forma más gradual. A veces puede ser necesario añadir un antiemético como la trimetobenzamina en dosis de 25 mg 3 veces/día, o la domperidona (10 mg antes de cada dosis) para contrarrestar los efectos secundarios gastrointestinales de los fármacos dopaminérgicos.

Tratamiento de la enfermedad en una fase más avanzada

1. A medida que la enfermedad de Parkinson avanza, es posible que los pacientes tengan dificultades para mantener una respuesta terapéutica estable e independencia en las actividades diarias. Al cabo de 5-6 años de tratamiento con levodopa, sufren cada vez

con mayor frecuencia complicaciones motoras, como períodos *off,* oscilaciones *on-off* y discinesias. Con el tiempo también pueden aparecer congelación de la marcha y caídas, independientemente de la elección del tratamiento inicial.

2. La levodopa tiene una semivida de 90-120 min. Muchos pacientes con enfermedad de Parkinson de larga duración o avanzada sufren una «esfumación de la respuesta» del efecto del fármaco a las 2-3 h, ya que la biodisponibilidad del fármaco disminuye. Cuando la enfermedad está en una fase más avanzada, las fluctuaciones motoras se vuelven más abruptas, erráticas e impredecibles. Para ampliar el efecto de la levodopa, las opciones son dosis más frecuentes, administrar un preparado de levodopa de acción más prolongada o añadir un inhibidor de la enzima monoaminooxidasa B o de la catecol O-metiltransferasa (COMT). La otra opción es añadir como segundo fármaco un agonista dopaminérgico de acción más prolongada.

- **a.** Rasagilina: retrasa la degradación enzimática de la levodopa y la dopamina. A menudo se utiliza para tratar los primeros síntomas de la enfermedad de Parkinson, pero también puede utilizarse para estabilizar fluctuaciones motoras. Administrada en dosis de 0,5 mg 1 vez/día aumenta en un 15% los períodos *on* de los pacientes que sufren fluctuaciones. Los efectos secundarios son mareos, fluctuaciones en la tensión arterial y aumento de la discinesia.
- **b.** Entacapona: retrasa la degradación enzimática de la levodopa y la dopamina mediante un mecanismo periférico. Aumenta la distribución de levodopa en el SNC y mejora la farmacocinética (es ineficaz sin levodopa). La dosis es de 200 mg administrados con cada dosis de levodopa. No se requiere ajustar la dosis, aunque si es necesario puede reducirse a 100 mg. En los ensayos clínicos aumenta en un 15% los períodos *on.* Los efectos secundarios son cambio del color de la orina y, de manera infrecuente, diarrea. Puede aumentar la discinesia.
- **c.** Levodopa/carbidopa/entacapona (Stalevo®): fármaco combinado que proporciona levodopa/carbidopa con entacapona a una dosis fija: 50/12,5/200, 75/18,75/200, 100/25/200, 125/22,25/200, 150/37,5/200 y 200/50/200. Ofrece una comodidad complementaria a los pacientes que toman entacapona.
- **d.** Tolcapona: inhibidor de la COMT más potente que la entacapona, según los ensayos clínicos, y de acción más prolongada. La dosis es de 100-200 mg 3 veces/día. Los efectos secundarios son hepatotoxicidad que puede ser letal, y no es infrecuente la aparición de diarrea. Dado el número reducido de casos de insuficiencia hepática repentina, se requiere un consentimiento informado, y las pruebas de función hepática (PFH) deben controlarse cada 2 semanas durante el primer año de tratamiento, cada 4 semanas los 6 meses siguientes y cada 8 semanas a partir de entonces.

3. Los pacientes con discinesias problemáticas a veces responden mejor a un agonista dopaminérgico como primer tratamiento, y a una dosis reducida de Sinemet® si conviene aumentar el efecto. Puede aumentarse el ropirinol de 24-30 mg, y el pramipexol de 4,5-6 mg. La administración complementaria de amantadina puede

reducir la discinesia en muchos pacientes.

4. La estimulación cerebral profunda es un procedimiento neuroquirúrgico que constituye una opción para los pacientes con fluctuaciones motoras complicadas y con discinesias incapacitantes, y la remisión de estos pacientes a un programa quirúrgico a veces es apropiado. El resultado quirúrgico no es bueno en pacientes con alteraciones del estado mental, y la cirugía puede agudizar la disartria.
5. Las dificultades para iniciar la marcha o la congelación de la marcha constituyen un problema particularmente frustrante. La congelación se supera a veces gracias a estímulos visuales y algunos pacientes pueden usar un bastón alzado para avanzar. (Una variación de esta técnica es el uso de un puntero láser para proporcionar un objetivo visual para empezar a caminar.) El problema no siempre remite con dosis mayores de medicamento dopaminérgico, aunque debería probarse. La inestabilidad postural y las caídas recurrentes pueden convertirse en un problema al cabo de 5-10 años de sufrir una enfermedad de Parkinson. Estos pacientes tienen dificultades para levantarse de una silla y pueden desplazarse hacia atrás con facilidad. La lamentable realidad es que el tratamiento farmacológico no siempre mejora el equilibrio. A medida que recuperan movilidad por la medicación, pueden correr más riesgo de sufrir caídas. La cirugía no mejora de un modo fiable la congelación de la marcha o las caídas. El mejor tratamiento de este problema es una intervención de base fisioterapéutica para mejorar la movilidad axial y el equilibrio.

Síntomas no motores. Mientras que las complicaciones motoras pueden tratarse con los fármacos disponibles y ocasionalmente con neurocirugía funcional (estimulación cerebral profunda), cada vez está más claro que los síntomas no motores contribuyen a la discapacidad en la enfermedad de Parkinson. La apatía y la depresión son frecuentes, y en fases más avanzadas de la enfermedad son más frecuentes las alteraciones del estado mental. Para algunos pacientes pueden ser cuestiones importantes diversos problemas del sistema nervioso vegetativo, el dolor y la alteración del sueño.

1. En la enfermedad de Parkinson aparece hipotensión postural por la participación vegetativa y los efectos de los medicamentos. Deberían optimizarse los inhibidores de la descarboxilasa y suspenderse los IMAO-B. Algunos pacientes requieren mineralocorticoides complementarios (0,1-0,3 mg/día) y medias elásticas. A veces se requiere mido-drina (2,5-5 mg 3 veces/día).
2. Algunos pacientes requieren medicación para la inestabilidad de la vejiga urinaria. Se recomienda prudencia, ya que los fármacos anticolinérgicos pueden agravar la confusión mental.
3. La motilidad gastrointestinal es también un problema frecuente en la enfermedad de Parkinson, y a menudo los pacientes requieren medicación para el estreñimiento. Cuando se utiliza diariamente, suele ser útil una dosis de 17 g de polietilenglicol disuelto en un poco menos de ¼ de litro de agua.
4. La hipersalivación se debe a una menor deglución y no a un aumento en la producción

de la secreción. Sin embargo, a veces es útil reducir la cantidad de saliva. Las opciones son la inyección de toxina botulínica en la parótida o la administración sublingual de una gota de solución oftálmica de atropina al 1% 2 veces/día, o la aplicación de un parche de absorción transdérmica de escopolamina.

Tratamiento de las alteraciones del estado mental

1. Las dificultades cognitivas, las alteraciones de la conducta y los trastornos del sueño no reciben tanta importancia en las descripciones clásicas de la enfermedad de Parkinson, pero todas estas manifestaciones plantean un mismo problema terapéutico. El delírium en la enfermedad de Parkinson suele ser transitorio y reversible y está relacionado con la medicación. Todos los medicamentos antiparkinsonianos pueden causar delírium, incluso psicosis transitoria. En pacientes con alteraciones del estado mental es mejor reducir al mínimo la administración de fármacos anticolinérgicos, IMAO-B y agonistas de dopaminérgicos. La estrategia preferida en estos casos es evitar el tratamiento con múltiples fármacos y centrar la atención en el que ofrezca un mejor índice terapéutico (carbidopa/levodopa). Debe administrarse la dosis más baja que proporcione una movilidad adecuada.

   a. Clozapina: en dosis bajas (12,5-75 mg a la hora de acostarse) es útil cuando las alucinaciones, el pensamiento paranoico y la agitación nocturna persisten con dosis mínimas de levodopa. Puede causar somnolencia diurna, pero no parece que agudice los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson (el temblor puede incluso mejorar). Es necesario controlar a los pacientes con hemogramas completos semanales en busca de leucopenia y agranulocitosis. El fabricante mantiene un registro nacional.

   b. A veces se utilizan en este contexto otros antipsicóticos atípicos (quetiapina, 25-150 mg; risperidona, 0,5-3 mg) porque no requieren un control de hemogramas. De nuevo se recomiendan dosis bajas. Con el tiempo, estos fármacos se acumulan y los síntomas motores pueden empeorar. La sedación es el otro principal efecto secundario. En la enfermedad de Parkinson deberían evitarse antipsicóticos más antiguos, como haloperidol y clorpromazina.

   c. Aviso por incremento de riesgos: en pacientes ancianos con demencia, la administración de cualquier antipsicótico atípico se relaciona con un ligero aumento en el riesgo de muerte a causa de enfermedad cardiovascular o neumonía. Estos fármacos deberían utilizarse con prudencia y en dosis bajas, pero pueden reducir las alucinaciones y la agitación y ayudar a los pacientes a dormir por la noche.

2. La demencia tiene lugar en un 20-40% de los pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática de 10-15 años de evolución. Lo más habitual es observar confusión episódica (incluso sin medicación), lentitud y manifestaciones conductuales frontales. Los inhibidores de la colinesterasa (donezepilo, galantamina, rivastigmina) tienen un

efecto favorable en el la conducta de estos pacientes y producen mejorías medibles (si bien moderadas) en la función cognitiva.

3. Las alteraciones del sueño se consideran ahora una cuestión importante en la enfermedad de Parkinson y son más frecuentes en los casos en que existe alteración cognitiva. Algunos pacientes con enfermedad de Parkinson se despiertan rígidos e incómodos, son incapaces de girarse en la cama, y tal vez requieren más medicación por la noche. En cambio, otros pacientes pueden ver agravadas las alteraciones en el control del sueño debido a la medicación antiparkinsoniana. Pueden sufrir somnolencia diurna, un problema habitual en pacientes que toman agonistas dopaminérgicos; muchos de ellos tienen insomnio por la noche. El sueño está fragmentado y pueden presentar una inversión del ciclo sueño-despertar. La administración sensata de somníferos o antidepresivos sedantes sirve a veces para romper el ciclo. Se han utilizado fármacos estimulantes como el modafinilo (100-200 mg), el metilfenidato (5-10 mg) y los complementos de cafeína para contrarrestar la somnolencia diurna. Los pacientes con una enfermedad de Parkinson que tienen somnolencia diurna no deberían conducir. Se ha descrito un trastorno de la conducta del sueño REM con movimientos nocturnos activos (hablar, chillar, dar puñetazos o patadas, o saltar de la cama) durante el sueño paradójico. Este síndrome puede mejorar con clonazepam (0,5-1 mg a la hora de acostarse).

TRASTORNOS HIPERCINÉTICOS DEL MOVIMIENTO

Los trastornos hipercinéticos del movimiento se agrupan en categorías descriptivas: temblor, distonía, corea, atetosis, discinesia, mioclonía y tic, aunque en la realidad los síndromes a veces se superponen. Por ejemplo, la discinesia tardía puede adquirir la forma de un movimiento coreico, distonía o una estereotipia motora compleja que recuerda a un tic. A veces es posible ir más allá de una identificación descriptiva para alcanzar un diagnóstico fisiopatológico o molecular.

Temblor esencial y sus variantes

1. El temblor se define como un movimiento agitado, rítmico, involuntario y repetitivo a lo largo de un eje determinado, a menudo sobre una articulación.
2. El temblor en reposo, como aparece en la enfermedad de Parkinson, puede diferenciarse del temblor de acción. Este segundo tipo también puede clasificarse como un temblor fisiológico en aumento (a veces amplificado por la medicación o por un trastorno metabólico), un temblor esencial y un temblor cerebeloso.
3. Los temblores específicos de una tarea sólo tienen lugar con un movimiento en particular, y no en otros momentos. Un ejemplo es el temblor de la escritura.

Introducción

El temblor esencial es el trastorno del movimiento más frecuente, con una prevalencia de 350 por cada 100 000 habitantes, tres veces mayor que la de la enfermedad de Parkinson, con la que a menudo se confunde.

Fisiopatología

1. El temblor esencial tiene un mecanismo central. Los estudios funcionales de diagnóstico por la imagen muestran un aumento de la actividad de salida del cerebelo hacia el tronco encefálico y el tálamo. En muchos casos, el temblor esencial tiene una base genética, con un patrón de herencia autosómico dominante.

Pronóstico

1. El inicio varía considerablemente entre los 20 y los 60 años; a menudo sigue un curso parecido dentro de una misma familia.
2. La evolución es lenta a lo largo de décadas.

Diagnóstico

1. El temblor esencial es un temblor posturalde 4/s a 10/s (ciclos/segundo), que puede ser lo suficientemente pronunciado como para interferir en las actividades cotidianas.

a. Lo más habitual es que afecte de manera simétrica a las extremidades superiores, aunque también puede afectar a la cabeza o a la voz.

b. También puede manifestarse como un temblor ortostático y un temblor cinético en las extremidades. Este último es multidireccional y no aumenta de amplitud al acercarse al objeto (al contrario de lo que ocurre con el temblor cerebeloso).

c. Algunos pacientes con temblor esencial de larga duración presentan también un ligero temblor en reposo, pero no bradicinesia ni disimetría o signos cerebelosos.

d. El temblor esencial puede confundirse con el temblor distónico en reposo, que es direccionalmente específico y suele relacionarse con cierto grado de tortícolis.

e. Actualmente no existen pruebas diagnósticas ni marcadores genéticos; debería comprobarse la función tiroidea y si es conveniente realizar análisis de cobre.

f. La electromiografía (EMG) de superficie revela un patrón sincronizado de activación en músculos antagonistas.

Tratamiento

1. No todos los pacientes con temblor esencial requieren un tratamiento farmacológico.

a. La medicación diaria se reserva para aquellos con algún grado de discapacidad: dificultades para escribir, beber de un vaso, comer y llevar a cabo los cuidados personales.

b. Los pacientes que mejoran con el alcohol a menudo responderán a los β-bloqueantes.

c. Para tratar el temblor esencial, es importante definir la respuesta esperada. Una reducción de la amplitud del temblor de entre el 30-60% es una buena respuesta.

d. Para conseguir mejores reducciones en la amplitud del temblor, es posible que los pacientes requieran un tratamiento neuroquirúrgico.

2. Medicamentos de elección.

a. El propranolol es eficaz en dosis que pueden oscilar entre 40 y 240 mg. La dosis inicial es de 10-20 mg 3 veces/día o de 60 mg de un preparado de acción prolongada[2]. Entre las contraindicaciones destacan el asma, la insuficiencia cardíaca y la diabetes de tipo 1. Los efectos secundarios son hipotensión, fatiga, depresión y disfunción sexual. Otros β-bloqueantes pueden ser útiles en pacientes concretos, pero no ofrecen un mejor control del temblor.

b. La primidona es el tratamiento preferido para pacientes con una enfermedad cardiovascular, así como para aquellos en quienes están contraindicados de manera específica los β-bloqueantes. Es más fácil de utilizar, en particular en el caso de pacientes de más edad y frágiles con múltiples problemas de salud. La dosis habitual es de 50 mg administrados por la noche o 2 veces/día; la dosis

inicial es de 25 mg para evitar la sedación y las náuseas. Por encima de los 250 mg y más, incrementan los efectos favorables; no se requieren dosis anticonvulsivas. La primidona se metaboliza en el hígado e induce las enzimas hepáticas microsómicas.

3. Los medicamentos de segunda línea son algunos de los anticonvulsivos más recientes (gabapentina, topiramato), benzodiazepinas (clonazepam), mirtazapina y metazolamida (este último no existe fuera de Estados Unidos).

a. Las respuestas son menos homogéneas, es difícil establecer indicios acerca de la eficacia, pero todos estos fármacos han sido útiles para algunos pacientes.

b. Entre los tratamientos alternativos se incluyen la toxina botulínica y la neurocirugía funcional. La toxina botulínica es particularmente útil para el temblor de la cabeza.

4. Neurocirugía funcional.

a. La talamotomía estereotáctica o la estimulación cerebral profunda dirigida al núcleo ventral intermedio del tálamo pueden conseguir reducciones en la amplitud del temblor superiores al 80% en la enfermedad de Parkinson y en el temblor esencial.

b. En menos del 5% de los casos aparecen complicaciones importantes (hemorragia intracraneal, infección).

c. En estudios comparativos, los pacientes prefieren someterse a estimulación cerebral profunda que a una talamotomía, si bien la estimulación es una opción más cara y no es infrecuente la aparición de problemas de menor importancia con los electrodos y el soporte físico (el neuroestimulador y la extensión).

Otros temblores

1. El aumento del temblor fisiológico suele ser rápido (8-12/s) y no alcanza una amplitud incapacitante, a no ser que haya un problema con la función tiroidea o con un fármaco.

2. Los fármacos que provocan temblor se enumeran en la tabla 13-3.

3. Las lesiones del flujo cerebeloso en el mesencéfalo producen una combinación de temblor ortostático cerebeloso, temblor en reposo y rigidez extrapiramidal (temblor de Holmes).

4. El temblor ortostático es una variante del temblor esencial.

a. Los pacientes refieren malestar o inestabilidad en las piernas, que se activa con la bipedestación y que suele mejorar cuando empiezan a andar. El temblor de las piernas es rápido (16/s) y no siempre es visible, pero es palpable y puede evidenciarse mediante EMG de superficie.

[2] *Nota del revisor:* fuera de Estados Unidos sólo hay propranolol de acción prolongada de 160 mg.

b. El clonazepam es el fármaco de elección, pero es difícil tratar a los pacientes que no responden.

TABLA 13-3 Fármacos que inducen temblor

Tiroxina, levotiroxina sódica
Epinefrina
Anfetamina, fenileferina y otros simpaticomiméticos
Cafeína, teofilina y otras xantinas
Nicotina
Litio
Valproato
Fenotiazinas y antipsicóticos atípicos
Antidepresivos tricíclicos
Metilbromida
Amiodarona
Ciclosporina, FK506
Glutamato monosódico
Corticoesteroides (a dosis elevadas)
Insulina, antidiabéticos orales
Alcohol (abstinencia)
Intoxicación por metales (plomo, arsénico, bismuto, mercurio, manganeso)

Distonía

Introducción

1. La distonía se define como un síndrome de contracción muscular espasmódica o sostenida que provoca movimientos de torsión y posturas extrañas.

a. Los espasmos musculares involuntarios pueden ser lentos (tónicos) o rápidos, pero tienden a ser repetitivos.

b. La distonía se clasifica tradicionalmente como primaria o secundaria, generalizada o focal. La distonía secundaria es un producto de otra enfermedad neurológica.

c. La prevalencia de la distonía primaria de inicio en la infancia es de 2 a 3 por cada 100 000 habitantes. Las distonías focales son más frecuentes (probablemente superan los 30 por cada 100 000 habitantes), ya que estos trastornos no siempre se identifican ni diagnostican.

Fisiopatología

1. La fisiopatología de la distonía no está muy clara. Se sospecha que refleja un desequilibrio químico y/o físico en los ganglios basales o en el tronco encefálico

superior. En la distonía primaria generalizada *(DYT1* o distonía de Oppenheim) no se aprecia neuropatología en el microscopio óptico. El trastorno está causado por una deleción trinucleótida en el cromosoma 9, una región que codifica la proteína torsina A. Ésta se expresa en las neuronas dopaminérgicas, donde parece que actúa como una proteína chaperona. Las mutaciones en los genes de la GTP ciclohidrolasa y la tirosina hidroxilasa también producen distonía generalizada. Todas intervienen en el metabolismo o la circulación de los neurotransmisores monoaminérgicos. A menudo la distonía es una característica secundaria de enfermedades bien caracterizadas de los ganglios basales, entre las que están la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Wilson.

2. En los últimos 5 años ha habido una explosión de descubrimientos acerca de la genética de las distonías primarias. Se han identificado numerosas formas genéticas del trastorno; las más frecuentes se resumen en la tabla 13-4. La mutación *DYT1* es autosómica dominante, con una penetrancia variable; el trastorno se expresa en el 30% de los portadores. La distonía *DYT1* es más habitual en la población judía asquenazí. Habitualmente causa distonía grave generalizada de inicio en la infancia, pero a veces se observan mutaciones en pacientes adultos con un trastorno más restringido. La *DYT1* se expresa como tortícolis hereditaria.

TABLA 13-4 Genética y diagnóstico diferencial de la distonía

Mutación genética	Anomalía proteínica	Enfermedad
Distonía primaria		
DYT1	Torsina A	Distonía de Oppenheim (distonía muscular deformante)
DYT3		Parkinsonismo distónico ligado al cromosoma X (Lubag)
DYT5	GTP ciclohidrolasa 1	Distonía que responde a la dopamina
DYT6		Fenotipo mixto (amish, menonitas)
DYT7		Inicio en la edad adulta, distonía cervical
DYT11	ε-sarcoglucano	Distonía mioclónica
DYT12	ATP 1A3	Parkinsonismo/distonía de inicio rápido
Enfermedad		**Anomalía proteínica**
Distonía secundaria		
Enfermedad de Wilson		
Síndrome de Hallervorden-Spatz		Pantotenato cinasa 2
Neuroacantocitosis		
Síndrome de Lesch-Nyhan		
Calcificación familiar de los ganglios basales		
Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados (atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal)		
Ceroidolipofuscinosis		
Lipidosis distónica (con histiocitos de color azul marino)		
Gangliosidosis G_M1 del adulto		
Encefalopatía mitocondrial (enfermedades de Leigh y Leber)		
Necrosis estriatal juvenil		
Parálisis cerebral		

3. Las distonías secundarias constituyen un grupo diverso de trastornos estructurales,

metabólicos y neurodegenerativos. El denominador común es la afectación de los ganglios basales. En ellas se incluyen la enfermedad de Wilson, el déficit de pantotenato cinasa (enfermedad de Hallervorden-Spatz), la necrosis estriatal juvenil y la parálisis cerebral.

Pronóstico

1. El pronóstico en la distonía depende de la etiología.
2. Las distonías de inicio en la edad adulta que empiezan focalmente no suelen generalizarse.

Diagnóstico

1. Para reconocer que se trata de una distonía, es necesario identificar los movimientos involuntarios y las posturas extrañas como un trastorno neurológico, y no como un problema locomotor o psicológico.
2. En muchos pacientes, la distonía se diagnostica en un inicio de manera errónea como psicógena. Distinguir entre una distonía psicógena y una orgánica es uno de los aspectos más difíciles en neurología, ya que no se dispone de pruebas analíticas. Al contrario de lo que ocurre con una contractura, la distonía normalmente puede reducirse, y el trastorno remitirá cuando el paciente duerma.
3. El diagnóstico por la imagen (cabeza y/o columna vertebral) a menudo sirve para descartar una causa secundaria.
4. Las pruebas genéticas suelen reservarse para pacientes en quienes se sospecha una posible distonía debido al inicio juvenil o a los antecedentes familiares.

Tratamiento

Distonía generalizada

1. Es difícil eliminar la distonía generalizada con medicación, aunque hay diversos fármacos que pueden mejorar parcialmente los síntomas.
   a. En la mayoría de los pacientes cuya enfermedad es de inicio juvenil, está justificado un ensayo terapéutico con carbidopa/levodopa para descartar la distonía sensible a dopamina. Este trastorno produce distonía con variación diurna y es sumamente sensible al tratamiento. La ausencia de respuesta a una cantidad de 400-600 mg de levodopa descarta el diagnóstico.
2. En ciertos pacientes funciona mejor un tratamiento combinado.
   a. Trihexifenidilo: se inicia con 2 mg 2 veces/día (una dosis inferior para niños); en pacientes jóvenes pueden alcanzarse dosis de hasta 30 mg o superiores.

b. Los relajantes musculares (ciclobenzaprina, clonazepam, diazepam) pueden ser útiles, si bien la sedación a menudo constituye una limitación.

c. En ocasiones, la carbamazepina es útil en las distonías generalizadas, en particular en la distonía paroxística.

d. En ocasiones, el baclofeno es útil, sobre todo en las distonías craneales. En pacientes con distonía generalizada, que afecta al tronco y a las extremidades inferiores, también puede administrarse como un preparado intracraneal, a través de una bomba programable implantada.

e. Tetrabenazina: este fármaco disminuye la dopamina y fue aprobado recientemente por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Huntington. La administración se inicia con una dosis de 12,5-25 mg, que puede aumentarse en función de las necesidades hasta 50 mg 3 veces/día o más. Es muy eficaz, pero puede causar un síndrome parkinsoniano o depresión.

3. En pacientes con distonía grave que no responden a estos fármacos solos o combinados, pueden considerarse otras opciones.

a. Con la palidotomía o la estimulación cerebral profunda dirigida al globo pálido o el tálamo se han obtenido resultados muy notables en pacientes con distonía primaria generalizada.

Distonía focal

1. La distonía focal (tortícolis, distonía oromandibular, blefaroespasmo, calambres de los escritores) puede tratarse con una inyección intramuscular de toxina botulínica, de la que pueden encontrarse varios preparados.

a. La toxina botulínica A es un péptido grande (peso molecular, 150 000) que actúa presinápticamente en la unión neuromuscular. Se inactiva la proteína SNAP-25 y se bloquea la liberación de acetilcolina. Los efectos persisten durante 2-4 meses.

b. La toxina botulínica B actúa en la misma sinapsis pero en un lugar distinto.

c. Parece contradictorio tratar un trastorno que se origina en el SNC con un bloqueante neuromuscular periférico, pero el tratamiento es eficaz y no tiene efectos secundarios sistémicos.

d. Los resultados dependen de la actuación sobre los músculos activos, y los mejores resultados se obtienen con la ayuda de EMG.

e. En un 20% de los pacientes aparece cierto grado de resistencia a la toxina botulínica con el tratamiento prolongado, que se caracteriza por un aumento de la dosis y una menor respuesta. La mitad de estos pacientes tienen anticuerpos medibles contra la toxina botulínica. A veces es útil cambiar a un serotipo distinto.

2. Sustancias botulínicas.

a. El Botox® es un extracto proteico purificado de toxina botulínica A. Es muy

potente, pero tiene un buen margen de seguridad cuando se administra por vía intramuscular. Los efectos secundarios sistémicos son infrecuentes cuando la dosis es inferior a 500 UI. Para tratar la distonía cervical, generalmente se utilizan dosis de 60-300 UI. Para tratar el espasmo hemifacial o el blefaroespasmo, la dosis habitual en los músculos orbitarios es de 25 UI por lado.

b. Dysport® es otro preparado de toxina botulínica A, muy utilizado en Europa; 400 UI de Dysport® equivalen a 100 UI de Botox®.

c. Myobloc® es una toxina botulínica de serotipo B. Se presenta prediluida y preparada para utilizarse; 5000 UI de Myobloc® equivalen a 100 UI de Botox®. Los efectos secundarios (sequedad de boca, disfagia) son más frecuentes, y la duración de su acción es ligeramente menor.

Corea, atetosis y discinesia

Introducción

1. La corea se caracteriza por movimientos irregulares, breves e involuntarios, que tienen lugar en el rostro, el tronco y las extremidades.

a. El término viene del griego antiguo y significa «danza». Los movimientos son como un baile, pero la coreografía es aleatoria y los movimientos, impredecibles. La manera de andar recuerda en particular a una marioneta.

b. La enfermedad de Huntington es una enfermedad neurodegenerativa hereditaria que se describió en el siglo **XIX**. La edad media de inicio son los 35 años. Las características principales son corea y cambios en la conducta. La prevalencia es de 6 por cada 100 000 habitantes.

c. La corea reumática aguda (corea de Sydenham) se describió en el siglo **XIX**. Esta complicación inmunitaria de la infección estreptocócica es menos frecuente en la era de los antibióticos.

2. El espectro de los trastornos coreicos del movimiento también incluye el hemibalismo, un movimiento involuntario unilateral de gran amplitud con desplome de las extremidades del lado afectado. Se debe a un pequeño ictus en la región del núcleo subtalámico. La atetosis es un movimiento involuntario y de contorsión más lento. Un buen ejemplo es la atetosis de la parálisis cerebral. El término «discinesia» comprende una variedad de movimientos coreicos y distónicos, con frecuencia un efecto secundario de la medicación. Las discinesias suelen ser repetitivas y estereotipadas, y a menudo afectan a la zona peribucal (lamerse los labios, protruir la lengua).

Fisiopatología

1. Todos los trastornos mencionados anteriormente producen un desequilibrio en el circuito de los ganglios basales, con subactivación de la vía estriatal indirecta. El resultado neto es una disminución de la actividad en el núcleo subtalámico y el globo pálido interno, lo que reduce la salida de información de los ganglios basales.
2. En la enfermedad de Huntington, la mutación del cromosoma 4 es una expansión del trinucleótido CAG. La proteína mutante tiene una toxicidad acumulada, que causa la neurodegeneración habitualmente en la mitad de la edad adulta. Las neuronas de proyección espinosa del putamen, que utilizan ácido γ-aminobutírico (GABA) y encefalina como neurotransmisores, son más vulnerables. Con el tiempo, se alteran varios neurotransmisores y proteínas mensajeras intracelulares. Hay indicios recientes que sugieren que la proteína normal puede actuar como un factor de transcripción.

Pronóstico

1. El pronóstico depende de la etiología de la corea.
2. En la enfermedad de Huntington, la edad habitual de inicio es de 35 años, con un margen amplio (de menos de 10 años a más de 60). Existe una correlación inversa entre el número de repeticiones CAG y la edad de inicio.
3. La enfermedad evoluciona durante un período de 20 años o más hasta que se pierde la capacidad de andar, aparece demencia y sobreviene la muerte.
4. La existencia concurrente de depresión es habitual y el riesgo de suicidio es mayor.

Diagnóstico

1. El diagnóstico diferencial de movimientos coreicos involuntarios es amplio; se resume en la tabla 13-5. El denominador común en estos trastornos es una alteración en la salida de la información de los ganglios basales.
2. El primer paso después de su identificación es determinar los antecedentes familiares y si ha habido exposición a medicamentos.

TABLA 13-5 Diagnóstico diferencial de la corea

Enfermedad de Huntington
Corea hereditaria benigna
Neuroacantocitosis
Atrofia dentadorrúbrica-palidoluisiana
Calcificación familiar de los ganglios basales
Coreoatetosis paroxística cinesigénica
Degeneración hepatocerebral adquirida
Corea reumática aguda (corea de Sydenham)
Lupus eritematoso sistémico
Corea senil
Encefalitis
VIH
Corea del embarazo
Hemicorea vascular aguda
Discinesia inducida por sustancias como:
Neurolépticos
Cocaína
Fármacos anticolinérgicos
Antihistamínicos
Anticonceptivos orales
Levodopa y agonistas dopaminérgicos

3. Cuando no hay antecedentes familiares o no puede establecerse si ha habido exposición a neurolépticos, la determinación del tratamiento debería incluir estudios de diagnóstico por la imagen. En la enfermedad de Huntington se constata una atrofia en la cabeza del caudado. Los ictus en el globo pálido y la zona subtalámica pueden producir corea.

4. Las pruebas analíticas incluyen una prueba de anticuerpos antinucleares (ANA, *antinuclear antibody),* valoración de antiestreptolisina O y gota gruesa en busca de acantocitos.

5. Si se constata corea progresiva y los antecedentes familiares son negativos, ha de considerarse un análisis genético para confirmar enfermedad de Huntington. En algunos pacientes con enfermedad de Huntington, los antecedentes familiares no son informativos inicialmente.

Tratamiento

1. Para pacientes con corea, es mejor dirigir el tratamiento al trastorno subyacente. Los movimientos coreicos pueden ser graves e incapacitantes y a menudo es recomendable suprimir el movimiento involuntario con medicación. Los pacientes con enfermedad de Huntington requieren en primer lugar atención a la depresión que padecen, así como a cuestiones relativas a la dieta, a sus cuidadores y al sistema de apoyo.

a. Neurolépticos: la corea puede reducirse con fármacos antipsicóticos convencionales como haloperidol a dosis bajas (0,5-2 mg). Las dosis más elevadas son contraproducentes, ya que se acumulan rápidamente y producen efectos secundarios motores.

b. Antipsicóticos atípicos: la quetiapina (25-150 mg) y la clozapina (12,5-75 mg) a menudo son útiles para tratar la agitación y los problemas de conducta en fases más avanzadas de la enfermedad.

c. Tetrabenazina: este fármaco, una sustancia que disminuye la dopamina, fue aprobado recientemente por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Huntington. Se empieza con una dosis de 12,5-25 mg, que puede aumentarse según las necesidades hasta 50 mg 3 veces/día o más. Es eficaz, pero puede causar un síndrome parkinsoniano o agudizar la depresión.

d. Amantadina (100-300 mg): a veces es útil para reducir la corea en la enfermedad de Huntington, aunque los efectos son moderados.

e. Benzodiazepinas: en ocasiones, el diazepam y el clonazepam son útiles como suplementos en la enfermedad de Huntington.

f. CoQ-10, creatina: estas sustancias son bien toleradas en pacientes con enfermedad de Huntington y mejoran las propiedades celulares relacionadas con la energía. Por ahora no hay indicios sólidos de que retrasen la evolución de la enfermedad.

g. Anticonvulsivos (fenitoína, carbamazepina): estos fármacos son eficaces para tratar la corea paroxística.

Discinesia tardía

Tardía significa tarde. La discinesia tardía tiene lugar con la exposición crónica a los fármacos neurolépticos, generalmente después de un mínimo de 3 meses. Los movimientos involuntarios son una consecuencia del bloqueo crónico del receptor dopaminérgico D2, lo que condiciona una hipersensibilidad *(up regulation)* del receptor y sus mensajeros intracelulares. La dopamina tiene un efector inhibidor sobre la vía estriatal indirecta a través del receptor D2. El síndrome es menos frecuente con los antipsicóticos atípicos más recientes.

Pronóstico

1. La discinesia tardía puede revertirse a veces en el transcurso de 1 año si el inicio es reciente y se retira pronto la medicación responsable. Lo más frecuente es que sea persistente y no progresiva.

Tratamiento

1. No hay ningún fármaco ideal para tratar las discinesias tardías.

a. Siempre hay que reevaluar la necesidad de neurolépticos. Si se eliminan estos medicamentos, algunos pacientes mejorarán, aunque a corto plazo es posible que la discinesia se intensifique.

b. No se recomienda suprimir la discinesia aumentando las dosis de neurolépticos, ya que a la larga su efecto agrava la fisiopatología subyacente. Puede ser útil cambiar la medicación por un antipsicótico atípico más nuevo. A veces la clozapina produce efectos satisfactorios cuando otros medicamentos no lo han conseguido.

c. Pueden ser útiles sustancias que reduzcan la dopamina, como la tetrabenazina, aunque entre los efectos secundarios destacan la hipotensión y un riesgo considerable de depresión.

Mioclonía

Introducción

1. La mioclonía es una sacudida muscular breve parecida a un temblor cuya duración suele ser inferior a 150 ms y que se origina en el SNC.
2. Su extensión puede ser limitada (focal, segmentaria) o más difusa (multifocal, generalizada).
3. La asterixis, que se define como una interrupción breve de la activación muscular tónica, es un fenómeno relacionado.
4. La mioclonía aparece en diversos trastornos neurológicos y metabólicos.

Diagnóstico

1. La mioclonía puede clasificarse según su etiología o su fisiología.
2. La principal diferencia fisiológica es entre la mioclonía epiléptica y la mioclonía no epiléptica. El electroencefalograma (EEG) sirve para diferenciarlas.
3. En las demencias neurodegenerativas y en los trastornos priónicos a menudo se observan mioclonías.
4. En pacientes hospitalizados, la mioclonía es frecuente como manifestación de una encefalopatía metabólica, como en la insuficiencia renal, la hiponatriemia o la hipoglucemia. La evaluación debería incluir glucosa, electrólitos, calcio, magnesio, urea, creatinina y PFH.
5. Los medicamentos y las toxinas exógenas también pueden producir mioclonía. Entre los ejemplos se incluyen bismuto, litio, meperidina, levodopa, fenitoína, propofol y los antidepresivos ISRS.
6. A veces se observa una mioclonía generalizada grave tras un paro cardíaco (mioclonía postanóxica o síndrome de Lance-Adams).
7. La mioclonía espinal suele ser regular (periódica) y de expresión limitada. Es el reflejo de una alteración de los mecanismos espinales segmentarios y puede observarse tras mielografía o anestesia raquídea.

Tratamiento

1. Siempre que sea posible, el tratamiento debería dirigirse a la encefalopatía subyacente. En la mioclonía cortical son particularmente eficaces el valproato y los anticonvulsivos que aumentan el GABA. Cuando se trata de una mioclonía no asociada a epilepsia o encefalopatía, el clonazepam suele ser el fármaco utilizado. Estas sustancias deberían probarse empíricamente:
   a. Clonazepam: eficaz a dosis de 0,5-18 mg/día, en dosis separadas. Los efectos secundarios son sedación (en particular con dosis elevadas), tolerancia y síndrome de abstinencia tras la administración crónica.
   b. Valproato: particularmente eficaz en la mioclonía epiléptica. Es conveniente intentar conseguir una concentración sérica terapéutica (250-750 mg 3 veces/día).
   c. Piracetam: aunque no está aprobado en Estados Unidos por la FDA, se utiliza mucho en Europa para tratar la mioclonía. La dosis habitual oscila entre 1200-16000 mg/día; se tolera bien en dosis superiores a 24 g/día. A veces en su lugar puede utilizarse levetiracetam en dosis de 500 mg 2 veces/día.

Tics y trastorno de la Tourette

Introducción

1. Un tic es un movimiento estereotipado, repetitivo, de mayor duración y más complejo que una sacudida mioclónica. Puede parecer la imitación de un movimiento voluntario que ha adquirido vida propia.
2. Un tic tiene un componente subjetivo: hay un deseo impulsivo de realizar el movimiento y después una sensación de liberación. Con fuerza de voluntad puede eliminarse durante un tiempo, pero el malestar subjetivo se fortalecerá.
3. Algunos tics son simples (en ellos sólo interviene un grupo de músculos), y otros son complejos.
4. Los tics pueden afectar a la vocalización.
5. George Gilles de la Tourette describió el trastorno de la Tourette en 1885 mientras examinaba los trastornos del movimiento en la Salpêtriére, en París. El trastorno sería genético, con una expresión variable.

Diagnóstico del trastorno de la Tourette

1. Los criterios diagnósticos especifican múltiples tics motores, por lo menos un tic vocal y una edad de inicio antes de los 18 años. Los tics aumentan y disminuyen; los antiguos remiten y aparecen otros nuevos. En un 20% de los casos hay ecolalia y

coprolalia (blasfemias). Más de la mitad de los pacientes con un trastorno de la Tourette sufren trastornos neuroconductuales, como el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

2. Otros trastornos relacionados son el trastorno por tics crónicos (presencia de múltiples tics motores durante más de 1 año) y el trastorno por tics transitorios. Estos trastornos por tics pueden formar parte del espectro del trastorno de la Tourette. Un miembro de la familia puede tener sólo tics o sólo un TOC.

3. Los tics también pueden ser un fenómeno secundario que aparezca junto a otras enfermedades neurológicas, como encefalitis, discinesia tardía, enfermedad de Huntington o distonía.

Tratamiento

1. El objetivo principal del tratamiento es identificar en primer lugar la fuente de malestar del paciente.

2. Los trastornos de la conducta como el TOC o el TDAH pueden responder al tratamiento adecuado (fluoxetina, clomipramina, metilfenidato). Si eliminar el tic es el objetivo del tratamiento, las opciones son las siguientes:

- **a.** Clonidina: se trata de un agonista α_2-adrenérgico. Se empieza con 0,1 mg/día y se aumenta hasta 1-2 mg/día; es posible que se necesiten algunos meses para apreciar la mejoría. La sedación, la fatiga y la hipotensión son efectos secundarios. La retirada del fármaco no debería ser súbita, ya que puede aparecer hipotensión de rebote.
- **b.** Guanfacina: fármaco agonista α_2-adrenérgico con un mecanismo parecido al de la clonidina. La dosis es de 1-2 mg/día.
- **c.** Benzodiazepinas como el clorazepato (3,75-15 mg 3 veces/día) y el clonazepam (0,5-2 mg 2 veces/día) pueden reducir la frecuencia de los tics.

3. Neurolépticos como el haloperidol y la pimozida servirán a la larga, pero se prefieren dosis menores para reducir al mínimo el riesgo de sufrir discinesias tardías.

- **a.** Risperidona: puede ser útil (0,5-2 mg) para suprimir los tics y el malestar subjetivo asociado. Una vez se ha conseguido el control, a menudo es mejor recurrir a otra sustancia como la clonidina o la benzodiazepina.
- **b.** Haloperidol: la dosis de inicio es de 0,5 mg 1-2 veces/día. Pueden ser necesarias dosis de 2-5 mg/día. Deberían evitarse dosis mayores.
- **c.** Pimozida: se trata de un neuroléptico comercializado específicamente para el trastorno de la Tourette. La dosis inicial es de 1-2 mg/día, aunque pueden necesitarse dosis de 6-16 mg/día.

Síndrome de las piernas inquietas

Introducción

1. El síndrome de las piernas inquietas fue descrito por Ekbom en la década de 1940. La alteración consiste en malestar subjetivo y el deseo impulsivo de realizar un movimiento, y los síntomas se mitigan al andar. Los pacientes describen una sensación de «hormigueo» en las piernas e incapacidad de permanecer quietos cuando están sentados.

2. El trastorno es peor por la tarde; a menudo está asociado con movimientos periódicos de las piernas mientras se duerme.

3. En la actualidad se considera un trastorno corriente, con una incidencia en atención primaria del 5-10% de las personas de más de 50 años. En algunos casos puede haber antecedentes familiares.

4. Debería comprobarse si el paciente sufre trastornos asociados, como ferropenia y neuropatía periférica.

Tratamiento

1. Los dopaminérgicos son el tratamiento empleado, siempre que el malestar lo justifique.

- **a.** Los síntomas pueden eliminarse con una dosis de 100-200 mg de Sinemet® CR a la hora de acostarse.
- **b.** Los modernos agonistas dopaminérgicos son bastante eficaces en dosis relativamente bajas: pramipexol (0,25-0,5 mg); ropinirol (0,5-2 mg; o rotigotina 1-3 mg a la hora de acostarse). Puede que algunos pacientes requieran una segunda dosis durante el día.
- **c.** La nuevas formulaciones de acción prolongada de ropinirol, pramipexol y el parche de rotigotina puede ser eficaces durante 24 h.

2. Los pacientes con malestar persistente a pesar de los fármacos dopaminérgicos pueden presentar cierta mejoría si toman además gabapentina o una dosis baja de algún opioide (tramadol, 25-50 mg a la hora de acostarse), aunque se trata de un trastorno crónico y sólo debería recurrirse a los opioides en caso de absoluta necesidad. El tratamiento restitutivo con hierro puede ser útil, pero siempre debería combinarse con una evaluación diagnóstica destinada a descubrir la causa de la ferropenia.

OTROS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Ataxia

Introducción

1. El término *ataxia* (del griego antiguo) significa irregularidad o desorden. Se utiliza para describir una descoordinación del movimiento de origen cerebeloso. El paciente muestra dismetría, disdiadococinesia y puede haber temblor intencional. Suele constatarse disartria cerebelosa (habla escándida) y un trastorno oculomotor asociado.
2. La ataxia de la marcha es característica; la marcha es de base amplia con pasos irregulares. El paciente anda como si estuviera borracho.
3. La ataxia es fácil de identificar, a menudo difícil de diagnosticar y casi imposible de tratar.

Pronóstico

El pronóstico en la ataxia depende de la etiología del trastorno. Los tumores de la fosa posterior, la enfermedad priónica y la degeneración paraneoplásica son de evolución rápida (de meses a pocos años), mientras que algunos pacientes con degeneración cortical cerebelosa de inicio en la edad adulta siguen pudiendo andar entre 15 y 20 años después del diagnóstico.

Diagnóstico

1. La ataxia puede ser debida a una lesión del cerebelo causada por un traumatismo, una infección o una enfermedad desmielinizante o vascular. Las ataxias neurodegenerativas se dividen en dos grandes grupos, hereditarias y esporádicas. Como señaló Harding, las clasificaciones descriptivas más antiguas han sido problemáticas. Estas enfermedades se clasifican ahora en función de marcadores genéticos y moleculares. En la tabla 13-6 se proporciona un listado parcial. Las ataxias hereditarias tienen una prevalencia combinada de 5 por cada 100 000 habitantes. Un número parecido de casos son esporádicos. Determinar los antecedentes familiares es así el paso inicial más importante de la evaluación.
2. Las ataxias hereditarias (tabla 13-6) se clasifican en autosómica dominante, autosómica recesiva y de otro tipo de herencia (incluida mitocondrial). Las ataxias de herencia dominante son difíciles de diagnosticar por sus características clínicas, ya que existe mucha superposición. La degeneración pigmentaria de la retina es característica de la ataxia espinocerebelosa de tipo 7. Los pacientes con ataxia espinocerebelosa de tipo 3 (enfermedad de Machado-Joseph) presentan una distonía

considerable o en ocasiones un síndrome parkinsoniano. Algunos pacientes con ataxia cerebelosa de tipo 6 sufren episodios de vértigo, ataxia o náuseas, lo cual tiene interés porque la mutación afecta al gen *CACNA1A* que codifica el canal de calcio. (Las mutaciones puntuales en el mismo gen causan ataxia episódica de tipo 2 y migraña hemipléjica familiar.) Habitualmente se requieren pruebas diagnósticas de ADN para diagnosticar cualquiera de estas enfermedades, a no ser que se haya confirmado el diagnóstico en otro miembro de la familia.

TABLA 13-6 Causas de ataxia

Ataxia hereditaria	Comentarios
1. Autosómica dominante	
SCA1	Estados Unidos, Europa septentrional
SCA2	Cuba, el Caribe
SCA3/enfermedad de Machado-Joseph	Portugal, Azores, por todo el mundo
SCA6	Trastorno de los canales de calcio
SCA7	Con degeneración pigmentaria de la retina
Atrofia dentadorrúbrica-palidoluisiana	
Ataxia episódica de tipo 1 y 2	
2. Autosómica recesiva	
Ataxia de Friedreich	
Ataxia con carencia de vitamina E	
Ataxia-telangiectasia	
3. Mitocondrial	
Ataxia esporádica	
1. Toxinas: alcohol, fenitoína, citosina y arabinósido	
2. Hipertermia	
3. Traumatismo	
4. Trastornos metabólicos	
Hipotiroidismo	
Abetalipoproteinemia	
Trastornos del ciclo de la urea	
5. Degeneración paraneoplástica cerebelosa	
6. Ataxia neurodegenerativa	
Atrofia multisistémica cerebelosa (atrofia olivopontocerebelosa)	
Degeneración cortical cerebelosa pura	

3. La ataxia de Friedreich se describió en 1861. La forma típica se inicio entre los 8 y los 25 años, con ataxia, disartria y trastorno espinal (pérdida de la sensibilidad, arreflexia y respuestas plantares extensoras). Entre las características asociadas se incluye pie cavo, escoliosis y una cardiomiopatía hipertrófica. El trastorno es autosómico recesivo, producto de una expansión del trinucleótido GAA en el cromosoma 9. La proteína frataxina interviene en el metabolismo mitocondrial. Los pacientes presentan carencias de energía mitocondrial y son vulnerables al estrés oxidativo. El hierro se acumula en las mitocondrias de las células miocárdicas. La disponibilidad de pruebas genéticas ha permitido apreciar un amplio espectro de la enfermedad, que incluye a pacientes en los que es de inicio tardío, que conservan los reflejos osteotendinosos y con una forma más restringida del trastorno. Las manifestaciones clínicas de la ataxia con carencia de vitamina E son parecidas a las de la ataxia de Friedreich. Este trastorno puede tratarse, puesto que la restitución de vitamina E detiene su evolución.

4. En los casos de ataxia progresiva con antecedentes familiares negativos (ataxia esporádica), el tratamiento se centra en la búsqueda de un trastorno debido a toxicidad, un trastorno paraneoplástico o un trastorno metabólico. La evaluación debería incluir pruebas de diagnóstico por la imagen (para caracterizar la topografía de la degeneración cerebelosa y buscar indicios de atrofia multisistémica), tirotropina (TSH), concentración de vitamina E, electroforesis de lipoproteínas, lactato y piruvato (para el trastorno mitocondrial) y búsqueda de anticuerpos antineuronales (en particular anti-Yo). También deberían considerarse pruebas genéticas. Al igual que en la enfermedad de Huntington, muchos pacientes con ataxia hereditaria no tienen de antecedentes familiares.
5. La presentación cerebelosa de la atrofia multisistémica se caracteriza por la presencia de signos extrapiramidales y/o vegetativos. En la RM puede observarse atrofia del tronco encefálico, aumento de la señal en el putamen o fibras cruzadas en la protuberancia (signo de la cruz). La degeneración cortical cerebelosa pura se caracteriza por una expresión clínica más restringida y por una evolución más lenta a lo largo de las décadas.

Tratamiento

1. En la ataxia de Friedreich, el tratamiento se centra en estimular la función mitocondrial para intentar mejorar las propiedades celulares relacionadas con la energía y retrasar la evolución de la enfermedad.
2. Se han observado efectos neuroprotectores favorables, moderados en los primeros ensayos clínicos realizados con CoQ e idebenona.
   a. CoQ: para el tratamiento neuroprotector de la ataxia de Friedreich, se administran 360 UI/día de CoQ junto con 2000 UI/día de vitamina E.
   b. Idebenona (tratamiento experimental; no aprobado ni comercializado en Estados Unidos): en los ensayos clínicos se han administrado dosis de 15 (mg/kg)/día, aunque en estudios más recientes se han observado efectos favorables con dosis mayores (45 mg/kg).
3. En todas las demás ataxias neurodegenerativas, el tratamiento es sobre todo de apoyo. El tratamiento farmacológico de las ataxias ha sido decepcionante. Los tratamientos basados en la rehabilitación en general son más satisfactorios para la ataxia. En un intento de aumentar el tono serotoninérgico en la corteza cerebelosa, estudios piloto han investigado la respuesta a la trimetoprima, la tetrahidrobiopterina, la buspirona, la tandespirona y la sertralina. Aunque algunos pacientes comunican mejorías subjetivas, ha sido difícil demostrar efectos favorables en ensayos clínicos aleatorizados. Parte del problema radica en que las ataxias neurodegenerativas difieren en cómo realizan la poda sináptica en la anatomía del circuito cerebeloso.
   a. Buspirona: en pacientes con ataxia se ha probado con una dosis inicial de 5 mg 3 veces/día y con dosis de 10-20 mg 3 veces/día. Algunos pacientes han

experimentado mejorías moderadas en la marcha y el equilibrio, dado que su afección es leve y al principio todavía pueden andar.

b. Sertralina: en pacientes con ataxia se han utilizado dosis de 25-100 mg para intentar tratar los síntomas motores y afectivos/conductuales.

c. Primidona: se han utilizado dosis de 25-100 mg 2 veces/día para el temblor cerebeloso, con resultados satisfactorios variables. El temblor cerebeloso puede ser incapacitante e intenso, y es difícil controlarlo con medicamentos.

4. Algunos pacientes responden a la estimulación cerebelosa profunda talámica o a la talamotomía.

Espasticidad

Introducción

La espasticidad se manifiesta mediante un aumento del tono, hiperreflexia y rigidez ante movimientos pasivos que depende de la velocidad. Esto se evidencia en la exploración de las extremidades como una rigidez «en navaja».

Fisiopatología

La espasticidad tiene lugar junto con un trastorno de las neuronas motoras superiores. El resultado es la desinhibición de los mecanismos espinales segmentarios, con un aumento de la actividad en el huso muscular y una sobreactivación de las neuronas motoras α.

Diagnóstico

1. La espasticidad puede ser consecuencia de una patología cerebral o medular.

a. Las espasticidades cerebrales más frecuentes son debidas a ictus y lesiones congénitas (parálisis cerebral).

b. La espasticidad medular suele deberse a traumatismo, a una enfermedad desmielinizante o a espondilosis cervical.

2. Los problemas clínicos que aparecen como consecuencia de la espasticidad son numerosos. Algunos pacientes sufren espasmos flexores desagradables en las piernas. Los que pueden andar tienen dificultades con una marcha con las piernas rígidas. En pacientes con un funcionamiento parcial, la rigidez puede limitarse al uso de las extremidades.

Tratamiento

1. La farmacoterapia de la espasticidad se dirige a los síntomas positivos intrusivos

(habitualmente espasmo flexor). Estos fármacos no serán de ayuda en síntomas negativos como la debilidad muscular, que es la principal limitación funcional en muchos pacientes. Con dosis elevadas, la mayor parte de los fármacos para tratar la espasticidad aumentarán la debilidad, de modo que se trata de un compromiso terapéutico. Estos fármacos pueden utilizarse combinados.

a. El baclofeno es un agonista GABA-B que estimula la inhibición en la médula espinal. La dosis inicial es de 10 mg 2 veces/día y puede aumentarse si se tolera hasta 80-120 mg en dosis separadas. Los efectos secundarios habituales son sedación, mareos, náuseas y debilidad. A los pacientes con crisis epilépticas no debería administrárseles baclofeno. Los que son capaces de deambular no suelen tolerar dosis superiores a los 60 mg. Las primeras 6 semanas deberían realizarse PFH. Puede administrarse baclofeno intratecal a través de una bomba programable a pacientes con espasticidad resistente a los medicamentos orales. Es necesario un implante quirúrgico. Entre las complicaciones destaca la infección y el mal funcionamiento de la bomba, que puede ser causa de sobredosis importantes.

b. El diazepam actúa en el sitio de unión a las benzodiazepinas, que estimula la inhibición medular en la que participa el GABA. La dosis inicial es de 2 mg 2-3 veces/día. Algunos pacientes parapléjicos conseguirán efectos favorables con dosis de hasta 40-60 mg/día, aunque la sedación a menudo es una manifestación limitante. Debería restringirse el consumo de alcohol. Los pacientes que reciben un tratamiento prolongado con benzodiazepinas desarrollan dependencia y pueden tener un síndrome de abstinencia.

c. La tizanidina es un agonista α_2; aumenta la inhibición presináptica de las neuronas motoras. La dosis inicial es de 2 mg/día; a lo largo de semanas se ajusta la dosis en incrementos de 4 mg y hasta 8-12 mg 3 veces/día. Los efectos secundarios son debilidad, hipotensión, sedación y sequedad de boca. Las primeras 6 semanas deberían realizarse PFH.

d. El dantroleno actúa directamente sobre el músculo esquelético e interfiere en la liberación de calcio desde el retículo sarcoplasmático. La dosis inicial es de 25 mg/día, y a lo largo de 4 semanas se aumenta hasta 200-400 mg. La debilidad es un efecto secundario frecuente y relacionado con la dosis. El dantroleno se utiliza con mayor frecuencia en pacientes con espasticidad cerebral que no son capaces de deambular. Puede causar hepatotoxicidad grave y no debería administrarse a aquellos con una hepatopatía conocida. Deberían controlarse las PFH.

2. Cada vez es más habitual utilizar toxina botulínica en pacientes con espasticidad. Las principales ventajas son que puede dirigirse a un músculo en particular y que carece de efectos secundarios sistémicos. Los inconvenientes son el coste y la necesidad de repetir la administración de toxina botulínica 3-4 veces al año. La toxina botulínica puede utilizarse en una serie de trastornos espásticos en los que la característica es la

marcha con las piernas rígidas, aunque la fisiología de esta marcha es compleja y la aplicación de esta sustancia tiene que ser individualizada y focalizada. Debería utilizarse en el contexto del tratamiento de rehabilitación, preferiblemente por alguien que fuera capaz de distinguir los distintos patrones y músculos diana correspondientes. Una aplicación de toxina botulínica con dosis excesivas puede provocar debilidad en las piernas y caídas. Esta toxina botulínica en ocasiones ayuda a mejorar el funcionamiento de las extremidades superiores, cuando la rigidez limita el uso del brazo en las actividades cotidianas. También puede ser de ayuda en el cuidado de la vejiga urinaria en pacientes con espasmo del músculo aductor que no son capaces de deambular.

Síndrome de la persona rígida

Introducción

1. Descrito por Moersch y Woltman en 1956, el síndrome de la persona rígida es un trastorno autoinmunitario con rigidez involuntaria de los músculos axiales y espasmo muscular doloroso. Es poco frecuente, pero probablemente se infradiagnostica.
2. Los criterios diagnósticos son evolución lenta de la rigidez en los músculos de las extremidades axial y proximal, hiperlordosis y deformidad de la columna, así como espasmos episódicos dolorosos causados por el movimiento activo o pasivo, desencadenados a veces por estímulos sensitivos o alteración afectiva. Por lo demás, la exploración neurológica básica es normal. Algunos pacientes presentan una marcha rígida peculiar (de Frankenstein).
3. Los pacientes muestran respuesta al tratamiento con benzodiazepinas, aunque a menudo se requieren dosis elevadas para obtener efectos favorables. Los detalles acerca del tratamiento se explican en el capítulo 8.

Fisiopatología

El síndrome de la persona rígida es un trastorno autoinmunitario y muchos pacientes tienen antecedentes personales o familiares de otras enfermedades autoinmunitarias (tiroiditis, anemia perniciosa, diabetes, vitíligo). El 80% tiene anticuerpos medibles contra la enzima ácido glutámico descarboxilasa o contra las células de los islotes pancreáticos. Parece que en el SNC se produce una alteración de la inhibición en la que interviene el GABA. Se ha descrito una variante del síndrome de la persona rígida asociada a cáncer de mama.

Tratamiento

1. Las benzodiazepinas constituyen el tratamiento de elección, pero se requieren dosis

elevadas para conseguir algún efecto favorable.

a. Puede que el diazepam deba administrarse en dosis de 40-60 mg/día y algunos pacientes requieren más de 100 mg/día.

b. En este síndrome también se ha utilizado baclofeno para tratar el espasmo muscular y la rigidez. Puede administrarse por vía oral en dosis de hasta 80-120 mg o por vía intratecal a través de un catéter o una bomba implantados quirúrgicamente.

2. En los pacientes más graves se requiere inmunoterapia para conseguir el control de los síntomas. Se han utilizado la prednisona y la azatioprina.

3. La plasmaféresis y la administración de un concentrado de inmunoglobulinas por vía intravenosa también son eficaces como tratamiento de rescate, pero no son adecuadas para una tratamiento prolongado.

TRASTORNOS PSICÓGENOS DEL MOVIMIENTO

Los trastornos psicógenos del movimiento son frecuentes, en particular en centros de atención especializada. Dado que los signos de estos pacientes son poco claros, el mayor problema es cómo tratarlos una vez identificado el trastorno. El tratamiento de estos pacientes requiere a veces medidas drásticas; existen resoluciones dramáticas y respuestas al placebo, y el patrón de la enfermedad puede proseguir durante años sin una resolución satisfactoria. Varios síntomas de alarma indican la posibilidad de que se trate de un trastorno psicógeno, pero es conveniente recordar que *sólo porque un trastorno del movimiento parece extraño o poco habitual no quiere decir que sea psicógeno.*

1. Variabilidad inesperada en manifestaciones neurológicas en dos momentos distintos.

2. Patrón no fisiológico de debilidad o pérdida sensitiva. Es conveniente comprobar si hay pérdida vibratoria que divide la línea media, o ausencia de desarrollo de fuerza y compensación postural en las extremidades del lado contrario (signo de Hoover).

3. Patrón de marcha que requiere equilibrio atlético y habilidad para su ejecución (astasia abasia).

4. Antecedentes de otros múltiples problemas clínicos de significado poco claro.

5. Beneficio secundario, pleito sin resolver o fingimiento evidente.

Bibliografía

Diederich NJ, Goetz CG. Drug-induced movement disorders. *Neurol Clin.* 1998;16:125–139.

Gasser T, Bressman S, Durr A, et al. Molecular diagnosis of inherited movement disorders. *Mov Disord.* 2003;18:3–18.

Gilman S, Wenning GH, Low P, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology.* 2008;71:670–676.

Jankovic J, Brin M. Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med.* 1991;324:1186–1194.

Kurlan R. Tourette's syndrome: current concepts. *Neurology.* 1989;39:1625–1630.

Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease, I and II. *N Engl J Med.* 1998;339:1044–1053, 1130–1143.

Marsden CD, Obeso JA. The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotactic surgery in Parkinson's disease. *Brain.* 1994;117:877–897.

Meige M, Feindel E. *Tics and Their Treatment.* New York: William Wood and Co.; 1907. [Translated into English by S. A. K. Wilson.]

Tan E, Ashizawa T. Genetic testing in spinocerebellar ataxias: defining a clinical role. *Arch Neurol.* 2001;58:191–195.

Weiner WJ, Reich SG. Agonist or levodopa for Parkinson disease? *Neurology.* 2008;7:470–471.

14 NEUROLOGÍA ASOCIADA A LA CONDUCTA Y DEMENCIAS

Kirk R. Daffner y David A. Wolk

TRASTORNOS DE LA ATENCIÓN Y DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS

Introducción

Definiciones

1. En la atención intervienen una serie de procesos neurales que permiten a un individuo seleccionar qué estímulos o pensamientos serán el centro de la consciencia, mientras se filtran posibles factores de distracción.
   a. Los componentes de la atención son la alerta, la orientación (cambio de dirección de los órganos sensoriales), la selectividad (centrarse en estímulos determinados) y la capacidad de sostener el proceso (vigilancia) y distribuir los recursos (durante dos o múltiples tareas).
   b. La alteración de la atención puede debilitar la mayor parte de las funciones cognitivas.

2. Las funciones ejecutivas constituyen una serie de procesos cerebrales complejos que ejercen un control deliberado y exhaustivo del conocimiento y la conducta.
   a. Las funciones ejecutivas básicas son la memoria de trabajo, el control, la inhibición y la iniciación.
   b. Las funciones ejecutivas facilitan respuestas de conducta adecuadas al contexto, a la vez que inhiben las que son poco idóneas, manteniendo y cambiando las estructuras cognitivas, y controlando y ajustando la actividad mental continua. Intervienen en la introspección, la capacidad de juicio y las habilidades relacionadas con la resolución de problemas.
   c. Las funciones ejecutivas son las que están más vinculadas a la capacidad del individuo de ser independiente.

Motivos principales de consulta

1. Síndrome confusional agudo.
   a. Es un trastorno de la función cognitiva superior cuya manifestación es que los pensamientos y las acciones dejan de ser normales y coherentes.
   b. Su característica destacada es una alteración de la «matriz atencional» del paciente.
   c. «Delírium» es un término alternativo para referirse al síndrome confusional agudo que los neurólogos a menudo reservan para pacientes con agitación que presentan inestabilidad vegetativa y alucinaciones.

2. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

a. El TDAH se caracteriza por un nivel inadecuado de atención, impulsividad o hiperactividad que, según los criterios actuales, se manifiesta antes de los 7 años de edad.

b. Entre el 30% y el 60% de los niños con TDAH seguirán padeciendo síntomas en la edad adulta, tales como falta de atención, desorganización, impulsividad, labilidad afectiva, problemas de aprendizaje y alteración de las funciones ejecutivas (es decir, síndromes disejecutivos), que alteran las actividades diarias.

3. Síndromes disejecutivos

a. Cognitivos: disminución de la memoria de trabajo y la planificación, poca introspección.

b. Conductuales: impulsividad, desinhibición, perseveración.

c. Motivacionales: apatía, abulia.

Fisiopatología

Componentes neuroanatómicos

1. Circuitos frontales-subcorticales

a. Lóbulos frontales → ganglios basales (caudado) → globo pálido/sustancia negra → tálamo (dorsomedial/ventral anterior) → lóbulos frontales.

b. La alteración en cualquier parte de estos circuitos puede provocar respuestas de conducta similares.

c. Existen circuitos topográficamente distintos con zonas de conexión clave en la corteza frontal dorsolateral, en la corteza frontal medial y en la corteza frontal orbitaria.

d. La alteración del circuito frontal dorsolateral se asocia con mayor frecuencia a signos cognitivos; la del circuito frontal medial, a alteración del control y la motivación, y la del circuito frontal orbitario, a ausencia de inhibición.

2. Sistemas ascendentes de neurotransmisores

a. La noradrenalina del *locus caeruleus* participa en la activación y mejora la proporción señal-a-ruido (es decir, reduce las distracciones).

b. La dopamina del área ventrotegmentaria es necesaria para el funcionamiento de la corteza prefrontal y para mantener un compromiso conductual adecuado.

c. La acetilcolina del prosencéfalo basal y los sistemas reticulares del tronco encefálico pueden modular la excitabilidad de regiones extensas del tálamo y la corteza, e influyen en la capacidad general para procesar la información.

Trastornos

1. La atención y las funciones ejecutivas pueden verse afectadas por varias enfermedades clínicas, neurológicas y psiquiátricas.
2. Entre las causas habituales destacan:
    a. Encefalopatía tóxico-metabólica (incluidos los efectos secundarios de los medicamentos).
    b. Lesión multifocal (incluidos la enfermedad cerebrovascular, el traumatismo craneoencefálico cerrado y la esclerosis múltiple).
    c. Causas relacionadas con el desarrollo (p. ej., TDAH).
    d. Enfermedades degenerativas (incluidas una variante conductual de la demencia frontotemporal, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson).
    e. Enfermedades neuropsiquiátricas (p. ej., ansiedad, depresión, hipomanía/manía, esquizofrenia).
    f. Trastornos de la alerta y el sueño (incluidas la apnea del sueño y la narcolepsia).

Pronóstico

El pronóstico es variable y depende de las enfermedades subyacentes.

Diagnóstico

Para el diagnóstico son importantes los antecedentes (que a menudo dependen en gran medida de la información obtenida por los informadores), un examen del estado mental (MSE, Mental Status Examination), que incluye pruebas de atención compleja/funciones ejecutivas (p. ej., producción de una lista de palabras, amplitud numérica en orden inverso, tareas grafomotoras y de secuenciación alterna, tareas de acción-inhibición *[go-no go]),* la evaluación neuroclínica y un cribado tóxico-metabólico.

Tratamiento

Principios generales

1. Revisar los fármacos. Eliminar aquellos que no sean esenciales, con particular atención a los que tienen efectos secundarios anticolinérgicos, sedantes o parkinsonianos.
2. Revisar y tratar las enfermedades sistémicas/clínicas (p. ej., cardíacas, pulmonares, renales, endocrinas, dolorosas y relacionadas con el sueño).
3. Identificar y tratar las enfermedades neuropsiquiátricas que pueden contribuir a alterar la atención y las funciones ejecutivas (p. ej., ansiedad, depresión, hipomanía/manía y psicosis).

TABLA 14-1 Fármacos estimulantes

Fármaco	Dosis inicial	Intervalo de dosis[a]
De acción corta		
Metilfenidato	5 mg 2-3 veces/día	Hasta 60 mg/día
Dextroanfetamina	5 mg diarios 2 veces/día	Hasta 40 mg/día
Dexmetilfenidato	2,5 mg 2 veces/día	Hasta 20 mg/día
Anfetamina-dextroanfetamina	5 mg diarios 2 veces/día	Hasta 40 mg/día
De acción intermedia		
Metilfenidato de acción prolongada/liberación lenta	20 mg por la mañana	Hasta 60 mg/día
Dextroanfetamina de liberación lenta	5-10 mg por la mañana	Hasta 40 mg/día
Anfetamina-dextroanfetamina de liberación prolongada	10 mg por la mañana	Hasta 30 mg/día
De acción prolongada		
Metilfenidato de liberación prolongada	18-20 mg por la mañana	54-60 mg/día
Parche de metilfenidato	10 mg	Hasta 30 mg/día
Dexmetilfenidato de liberación prolongada	5 mg	Hasta 20 mg/día
Otros (no estimulantes)[b]		
Modafinilo	100 mg diarios 2 veces/día	Hasta 400 mg/día
Atomoxetina	40 mg/día	Hasta 100 mg/día

[a]Algunos médicos administran dosis incluso más altas, mientras controlan cuidadosamente el estado clínico de sus pacientes.
[b]El modafinilo y la atomoxetina tienen mecanismos de acción distintos de los de los estimulantes.

Fármacos

Problemas de atención

1. Fármacos estimulantes (tabla 14-1): la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) se limita al TDAH y la narcolepsia. Los efectos secundarios son insomnio, anorexia, agudización de los tics, agitación, ansiedad, síntomas psicóticos y crisis epilépticas. Se han observado efectos adversos cardiovasculares graves (incluida muerte súbita) en pacientes con problemas cardíacos importantes, y existen informes sobre problemas cerebrovasculares y cardiovasculares en adultos. Deberían revisarse los posibles riesgos con el paciente (y cuando sea conveniente con su familia). Controlar la tensión arterial, sobre todo en pacientes con hipertensión. Evitar la administración simultánea de inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO). Los fármacos disponibles actualmente que varían en lo que respecta a su farmacocinética son numerosos, con preparados de acción corta, intermedia y prolongada. Los diferentes fármacos estimulantes muestran una eficacia similar. No obstante, es posible que los pacientes respondan mejor a un estimulante que a otro. La duración de la acción a menudo es la característica que hay que tener en cuenta al elegir el fármaco.

2. El mecanismo de acción del modafinilo es distinto del de los estimulantes (que incluye la activación del sistema orexinérgico, la inhibición de los transportadores de dopamina y noradrenalina, el aumento de las catecolaminas extracelulares, el

glutamato y la serotonina, y la disminución del ácido γ-aminobutírico [GABA]) y está aprobado para la hipersomnia diurna relacionada con la narcolepsia, el trastorno del sueño por los cambios de turno y como complemento en el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño. Al parecer es eficaz para tratar el TDAH en niños y adultos, pero aún no ha recibido la aprobación de la FDA. Los posibles efectos secundarios son insomnio, cefalea, náuseas, nerviosismo y aumento de la tensión arterial. Además, hay riesgo de menor apetito, de pérdida de peso y de problemas dermatológicos considerables, sobre todo en niños y adolescentes. La FDA ha advertido contra su administración en niños.

3. «Potenciadores» de las catecolaminas.

a. La atomoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina que cuenta con la aprobación de la FDA para niños de más de 6 años, adolescentes y adultos. Dosis para adultos: empezar con 40 mg/día; aumentar hasta 80-100 mg/día en una única dosis diaria o 2 veces/día. Los posibles efectos secundarios son malestar gastrointestinal, aumento de la tensión arterial, disfunción sexual, retención urinaria, posibles problemas cardíacos y un posible mayor riesgo de pensamiento suicida en niños y adultos. Es menos probable que cause insomnio que los estimulantes y está contraindicado en pacientes que reciben IMAO o con glaucoma de ángulo cerrado.

b. Bupropión: aunque se desconocen los mecanismos neuroquímicos exactos, probablemente afecta a los sistemas noradrenérgico y dopaminérgico. Hay un mayor riesgo de crisis epilépticas, sobre todo si se administran más de 450 mg/día o una formulación de acción inmediata de más de 150 mg de golpe o si el paciente tiene bulimia. Empezar el bupropión a una dosis de entre 75 y 100 mg 2 veces/día y aumentar hasta 400 mg (en 3 dosis separadas); bupropión de liberación sostenida, 150 mg cada día por la mañana y aumentar hasta 2 veces/día (con ~8 h entre dosis) hasta 400 mg/día; o bupropión XL 150 mg cada mañana y aumentar hasta 300 mg/día (o excepcionalmente, 450 mg/día). Está contraindicado en pacientes que también toman IMAO y en los trastornos por crisis epilépticas. Considerar la administración simultánea de un antiepiléptico si el paciente no sufre crisis epilépticas pero el riesgo de que las sufra es elevado (p. ej., antecedentes de lesión cerebral traumática y electroencefalograma [EEG] anómalo). El bupropión puede ser particularmente útil en pacientes que sufren inatención y que también presentan síntomas de depresión.

c. Agonistas α_2-adrenérgicos: Hay numerosos receptores α_2 en la corteza prefrontal y los estudios muestran que los agonistas pueden mejorar la memoria de trabajo y el centro de atención. La clonidina (0,1 mg/día, aumentar hasta 2 veces/día hasta 0,6 mg/día) y la guanfacina (1 mg/día, aumentar hasta 3 mg/día) sólo cuentan con la aprobación de la FDA para tratar la hipertensión. Los efectos secundarios son sequedad de boca, somnolencia, mareos, estreñimiento e hipotensión ortostática. La guanfacina es un agonista α_2 más selectivo que tiende

a ser menos sedante.

d. Otros (tabla 14-2): los antidepresivos tricíclicos (p. ej., nortriptilina, desipramina), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-noradrenalina (ISRSN) (p. ej., venlafaxina) pueden considerarse tratamientos primarios o complementarios de la inatención, sobre todo cuando los pacientes muestran problemas que concurren con ansiedad, depresión, dolor o alteración del sueño.

Disfunción ejecutiva

1. Véase «tratamiento de los trastornos de la atención y las funciones ejecutivas» anteriormente en este capítulo.

2. Los agonistas/moduladores de la dopamina (tabla 14-3) pueden aumentar la motivación, disminuir la apatía y mejorar la memoria de trabajo u otras funciones ejecutivas. Hay datos que indican que existe un nivel óptimo de la actividad dopaminérgica y que la disfunción aparece por exceso o por defecto.

a. La aprobación de la FDA para la mayor parte de estos fármacos se limita al tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Tras comentarlo con el paciente y/o cuidador, los médicos pueden considerar un tratamiento «empírico» de los síntomas disejecutivos con sustancias que estimulen la actividad de la dopamina. En estas circunstancias, es fundamental controlar muy de cerca si los síntomas mejoran y evaluar el impacto de los posibles efectos secundarios negativos.

b. Empezar con la dosis más baja posible y aumentar muy lentamente.

c. Debería realizarse un seguimiento regular de cómo responde el paciente y de los efectos secundarios utilizando información que pueda medirse o contabilizarse (p. ej., número de días que el paciente se viste sin ayuda, número de crisis emocionales durante la semana anterior, peso corporal y tensión arterial en bipedestación). Los posibles efectos secundarios de esta clase de fármaco son sedación, hipotensión ortostática, alucinaciones, síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas) y edema periférico. La amantadina también se asocia a efectos secundarios de tipo anticolinérgico.

TABLA 14-2 **Fármacos antidepresivos**

Fármaco	Dosis inicial	Intervalo de dosis
ISRS		
Fluoxetina	10-20 mg/día	Hasta 80 mg/día
Sertralina	25-50 mg/día	Hasta 200 mg/día
Paroxetina	10-20 mg/día	Hasta 60 mg/día
Citalopram	10-20 mg/día	Hasta 100 mg/día
Escitalopram	10 mg/día	Hasta 60 mg/día
Fluvoxamina	12,5-25 mg/día	100 mg/día
Antagonistas 5-HT_2		
Trazodona	25-50 mg cada noche	Hasta 300 mg/día
Nefazodona	50 mg cada noche	Hasta 600 mg/día
Antidepresivos tricíclicos		
Nortriptilina	10 mg cada noche	50-75 mg (concentración sérica terapéutica: 50-150 ng/ml)
Desipramina	10 mg 2-3 veces/día	Hasta 150 mg (concentración sérica terapéutica: 150-300 ng/ml)
ISRNS		
Venlafaxina	25 mg 2-3 veces/día	Hasta 375 mg/día
Venlafaxina de liberación prolongada	37,5 mg	Hasta 375 mg/día
Duloxetina	20 mg diarios 2 veces/día	Hasta 120 mg/día
Otros		
Bupropión	75-150 mg/día	Hasta 450 mg/día
Bupropión de liberación lenta	100-150 mg/día	Hasta 450 mg/día
Bupropión de liberación prolongada	150 mg/día	Hasta 450 mg/día
Mirtazapina	15 mg cada noche	Hasta 90 mg/día

En pacientes mayores, las dosis iniciales adecuadas pueden ser inferiores.
ISRNS, inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina-serotonina; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

TABLA 14-3 **Sustancias dopaminérgicas**

Fármaco	Dosis inicial	Intervalo de dosis
Pramipexol	0,125 mg diarios 3 veces/día	0,375-4,5 mg
Pergolida	0,05 mg	0,05-5 mg
Bromocriptina	1,25 mg diarios 2 veces/día	2,5-100 mg
Ropirinol	0,25 mg diarios 3 veces/día	0,25-24 mg
Amantidina	100 mg	100-300 mg
Selegilina	5 mg	5-10 mg
Rotigotina*	2 mg	8-16 mg

*La rotigotina es una sustancia dopaminérgica de uso habitual en España.

d. Los mejores resultados se han obtenido con pramipexol.

e. A menudo, la dosis de medicación utilizada es inferior a la que suele prescribirse para la enfermedad de Parkinson. No obstante, en casos de abulia profunda se han utilizado dosis muy altas de estos fármacos.

TABLA 14-4 Inhibidores de la colinesterasa

Fármaco	Dosis inicial	Dosis objetivo	Comentarios
Donepezilo	5 mg	Aumentar a 10 mg al cabo de 4-6 semanas	Una dosis diaria
Rivastigmina	1,5 mg 2 veces/día	Aumentar en 3 mg cada 2-4 semanas (mientras haya tolerabilidad) hasta 6 mg 2 veces/día	? la influencia de la actividad butil colinesterasa en la ↓ de la evolución de la enfermedad de Alzheimer
Parche de rivastigmina	4,6 mg/día	9,5 mg/día	
Galantamina	4 mg 2 veces/día	Aumentar en 8 mg/día cada ~4 semanas hasta 12 mg 2 veces/día	? la influencia de la modulación del receptor nicotínico en los síntomas y la ↓ de la evolución de la enfermedad de Alzheimer
Galantamina de liberación prolongada	8 mg/día	Hasta 24 mg/día	
Huperzina A*	50 µg 2 veces/día	Hasta 400 µg/día	(100 µg ≡ 5 mg de donepezilo)

⊟ donepezilo, la rivastagmina y la galantamina también están disponibles en solución oral.
*La huperzina A no se administra en España.

3. Los inhibidores de la colinesterasa (tabla 14-4) pueden aumentar el tono colinérgico desde el prosencéfalo basal hasta la corteza frontal, con la posibilidad de mejorar la atención y las funciones ejecutivas.

Apatía

1. La apatía se define como un trastorno de la motivación. El síntoma inicial es una disminución de las conductas con una finalidad que corresponderían al paciente por su edad y su entorno, habitualmente se constata una pérdida de la independencia en lo que respecta a una o más actividades instrumentales de la vida diaria, como hacer la compra, conducir, utilizar el transporte público o ser capaz de manejar el dinero. Los pacientes con apatía son emocionalmente insensibles y están desconectados de su entorno.
   a. La abulia puede considerarse un cuadro clínico más extremo que la apatía, con limitaciones importantes en la iniciación de conductas decididas.
   b. La acinesia refleja un trastorno del movimiento que se manifiesta como el rechazo a iniciar movimientos.
2. Pueden ser útiles los agonistas de la dopamina (tabla 14-3).
3. También se utilizan fármacos estimulantes (tabla 14-1).

Estrategias conductuales/ambientales

Depende de la gravedad de las alteraciones.
1. Principios generales.
   a. Estrategias organizativas/técnicas para gestionar el tiempo.

b. Apoyo/orientación externos.

c. Mejorar la organización (que incluye la limpieza y organización de la vivienda del paciente, que puede estar muy sucia si éste ha estado viviendo solo).

d. Hábitos estables.

e. Recompensas y consecuencias concretas que responden a las acciones del paciente.

f. Planificación del futuro del paciente.

g. Formación y apoyo a los cuidadores.

2. Remisiones.

a. Ergoterapeuta, logopeda o especialista en rehabilitación para trabajar en técnicas organizativas.

b. Trabajador social para ayudar a garantizar la seguridad adecuada, la planificación futura y el apoyo necesario del cuidador.

TRASTORNOS DE LA ALERTA Y LA VIGILANCIA

Introducción

Para la consciencia y la realización de tareas cognitivas específicas se requiere un nivel adecuado de alerta, aunque sólo la alerta no es suficiente.

Fisiopatología

1. Componentes neuroanatómicos: sistema de activación reticular, tálamo, regiones corticales bilaterales.
2. Trastornos: trastornos primarios del sueño, enfermedad cardiovascular, lesión cerebral por traumatismo, efectos secundarios de los fármacos.

Pronóstico

El pronóstico es variable y depende de las enfermedades subyacentes.

Diagnóstico

1. Antecedentes familiares que hagan hincapié en el ciclo sueño-vigilia, síntomas de apnea, síndrome de piernas inquietas y narcolepsia. Es necesario obtener información de la persona que duerme con el paciente; información que debe incluir si éste ronca, si sufre apnea, si realiza movimientos desacompasados o si se destapa.
2. Análisis de los fármacos y las enfermedades sistémicas.
3. Sueño diario.
4. Considerar la realización de una polisomnografía.

Tratamiento

1. Fármacos: estimulantes, modafinilo (tabla 14-1).
2. Mejorar la higiene del sueño: horarios de acostarse y levantarse coherentes; evitar la cafeína, sobre todo después de las 12 del mediodía; limitar el consumo de alcohol; evitar las actividades estresantes antes de acostarse; evitar las siestas durante el día, y hacer ejercicio de manera habitual.
3. Simplificar si es posible la pauta de administración de los fármacos.
4. En el capítulo 5 se comenta con detalle el tratamiento de los trastornos del sueño.

TRASTORNOS DE LA MEMORIA

Introducción

1. Aunque la memoria puede definirse como una serie de procesos mentales, el centro de interés clínico es la memoria explícita (declarativa). Su función es recordar acontecimientos que están relacionados con un contexto temporal o espacial específico (memoria episódica/aprendizaje nuevo) o recuperar la información almacenada de manera más permanente sin hacer referencia al contexto de aprendizaje específico (memoria semántica/hechos).

2. El síndrome amnésico se caracteriza por una conservación relativamente buena de la atención y pérdida de la memoria anterógrada, mientras que los episodios de pérdida de la memoria retrógrada que tuvieron lugar de forma más próxima al momento en que se perdió la memoria se recuerdan peor (ley de Ribot).

Fisiopatología

1. Componentes neuroanatórnicos: el sistema límbico y los lóbulos frontales desempeñan un papel muy importante en la memoria episódica. El neurotransmisor acetilcolina, que interviene en las vías que van del prosencéfalo basal a las estructuras límbicas, facilita el proceso. En general, olvidar muy rápidamente (con pérdida de datos almacenados y menor capacidad incluso para «identificar» información aprendida con anterioridad cuando se comprueba con preguntas tipo test o verdadero-falso) indica claramente alteración en el sistema límbico. La presencia de dificultades en la activación-recuperación, marcadas por una conservación de la identificación en el contexto de una mala evocación, puede indicar problemas en el funcionamiento de la red frontal.

2. Trastornos.

- **a.** Demencias degenerativas (v. más adelante).
- **b.** Otras afecciones del sistema límbico o las redes frontales (p. ej., lesión cerebral por traumatismo, anoxia, síndrome de Kórsakov, encefalitis límbica [p. ej., encefalitis por herpes simple, encefalitis paraneoplásica] o enfermedad cerebrovascular).

Pronóstico

El pronóstico es variable y depende de las enfermedades subyacentes.

Diagnóstico

Antecedentes, examen del estado mental y exploración neurológica: para detectar trastornos de la memoria más sutiles, deberían incluirse pruebas de examen del estado mental correspondientes al nivel educativo del paciente y a su nivel funcional premórbido.

Tratamiento

Fármacos

1. Inhibidores de la colinesterasa (tabla 14-4).

a. Aumentan la disponibilidad de acetilcolina.

b. Actualmente la aprobación de la FDA para los inhibidores de la colinesterasa incluye el tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer y la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson.

c. En numerosos ensayos se ha observado que los inhibidores de la colinesterasa producen una mejoría moderada de la función cognitiva en relación con el placebo. Además de mejorar el funcionamiento cognitivo, hay indicios de que influyen favorablemente en las actividades de la vida diaria y que reducen los síntomas conductuales/neuropsiquiátricos, sobre todo los más leves. No está claro si influyen de algún modo retrasando el ingreso del paciente en una residencia de ancianos. Hay estudios que indican la eficacia de los inhibidores de la colinesterasa en el tratamiento de pacientes con demencia vascular y demencia mixta. Los pacientes con demencia con cuerpos de Lewy pueden mostrar una mejoría notable en la cognición y las alucinaciones visuales.

d. Los médicos pueden considerar el tratamiento «empírico» con inhibidores de la colinesterasa en otras enfermedades con alteraciones de la memoria (p. ej., esclerosis múltiple, lesión cerebral por traumatismo). En esas circunstancias, es fundamental controlar muy de cerca si los síntomas están mejorando y ser consciente de la influencia de los posibles efectos secundarios negativos. Estas indicaciones no están aprobadas en Europa.

1) El donepezilo es un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa que se administra una vez al día. Además de inhibir la actividad acetilcolinesterasa, la rivastigmina inhibe la butilcolinesterasa, y la galantamina muestra unión alostérica a los receptores nicotínicos, aunque los efectos clínicos favorables de estos otros mecanismos no se han demostrado. Aunque en un inicio tanto la rivastigmina como la galantamina tenían que administrarse 2 veces/día, actualmente la rivastigmina está disponible en un parche de una única dosis y la galantamina, en un comprimido de acción prolongada de una sola administración diaria. No hay indicios claros de que una sustancia sea más eficaz que la otra. Los pacientes varían según qué fármaco toleran mejor.

2) Los posibles efectos secundarios de los inhibidores de la colinesterasa son

malestar gastrointestinal (p. ej., náuseas, anorexia, diarrea, vómitos, pérdida de peso), insomnio, sueños demasiado intensos, agitación, mareos y calambres musculares. Algunos pacientes sufren efectos secundarios inaceptables de un fármaco pero toleran otro. Por tanto, merece la pena considerar la posibilidad de cambiar a otro medicamento antes de descartar esta clase de fármacos.

e. La tacrina, la primera sustancia disponible, se utiliza con poca frecuencia a causa de su posible toxicidad hepática y su breve semivida.

f. La huperzina A, un inhibidor fitoterapéutico de la acetilcolinesterasa, es una alternativa para pacientes que prefieren un tratamiento «natural». Se ha mostrado eficaz en tratamientos para la enfermedad de Alzheimer y el TDAH, aunque en ninguno de los casos cuenta con la aprobación de la FDA; su uso tampoco está aprobado en Europa. Se presenta en comprimidos de 50 µg. Una dosis habitual es un comprimido 2 veces/día. Pueden administrarse hasta 4 comprimidos 2 veces/día si se toleran y son necesarios para obtener efectos terapéuticos favorables óptimos.

2. Sustancias fitoterapéuticas.

a. Éstas no se han sometido a las mismas investigaciones que los fármacos que requieren la aprobación de la FDA.

b. El *Ginkgo biloba* puede tener propiedades antioxidantes, aumenta el flujo sanguíneo cerebral, inhibe el factor de activación plaquetario y tiene leves efectos estimulantes. Alguna combinación de estas acciones puede ser importante en lo que respecta a su posible eficacia en el tratamiento de la demencia y quizás en otros trastornos de alteración cognitiva. El tratamiento consta de dosis separadas de 120-360 mg. En un estudio controlado (en el que se utilizaron dosis de 40 mg 3 veces/ día) llevado a cabo con pacientes con probable enfermedad de Alzheimer, se observó que el *Ginkgo biloba* producía efectos levemente favorables, si bien un índice elevado de abandono por parte de los pacientes dificultó la interpretación de los resultados. Al parecer, el *Ginkgo* no retrasa la aparición de demencia en pacientes con alteración cognitiva leve ni en adultos sanos de mayor edad.

3. La memantina, un producto químico del grupo de la amantidina, es un antagonista de afinidad moderada y no competitivo de los receptores del *N*-metil-D-aspartato (NMDA) y un potenciador débil de la dopamina. Sus efectos antagonistas del NMDA son mayores a concentraciones elevadas de la activación de los receptores que a concentraciones bajas. Se presenta en comprimidos de 10 mg y en jarabe dosificador, y la dosis habitual es de 20 mg/día (máximo 40 mg/día). Utilizada durante años en Europa (habitualmente con unos comprimidos ya desaparecidos de 10 mg 2 veces/día), la memantina cuenta con la aprobación de la FDA de Estados Unidos y la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer de moderada a grave. Los estudios corroboran su posible eficacia en la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular y la demencia mixta. Aunque puede

servir para evitar la excitoxicidad inducida por glutamato, la mejoría sintomática de la memoria y la cognición pueden ser resultado de una mejoría en la transmisión de señal-ruido en los receptores NMDA y posiblemente los AMPA. El tratamiento combinado con inhibidores de la colinesterasa al parecer es tolerado y puede ser más eficaz que la administración de inhibidores de la colinesterasa solos.

Estrategias conductuales/ambientales para los trastornos amnésicos

1. Estrategias mnemónicas.
2. Aumentar la profundidad de la codificación.
3. Ensayo.
4. Estímulos externos para ayudar a la recuperación de datos.
5. Uso de estímulos escritos.

ALTERACIONES DE LA CONDUCTA(CONDUCTA EMOTIVA INTENSA)

Introducción

La agitación, la agresividad y los episodios de conducta emotiva intensa están entre las respuestas de los trastornos neuropsiquiátricos más peligrosas y que mayor rechazo social causan.

Fisiopatología

1. Componentes neuroanatómicos: la regulación de la conducta depende del funcionamiento correspondiente de las estructuras límbicas (p. ej., hipotálamo, amígdala) y las redes frontales (p. ej., corteza orbitaria frontal). Numerosos neurotransmisores, entre los cuales figuran la serotonina, la acetilcolina, el GABA, la noradrenalina, la dopamina y los andrógenos, desempeñan una importante función en la función moduladora.
2. Trastornos: un amplio número de trastornos puede asociarse a episodios de conducta emotiva intensa, entre los quales figuran delírium/síndrome coronario agudo, demencia, enfermedad cerebrovascular, lesión cerebral por traumatismo, trastornos del desarrollo y enfermedades psiquiátricas como esquizofrenia, manía, depresión psicótica y trastornos de la personalidad.

Pronóstico

El pronóstico es variable y depende de las enfermedades subyacentes.

Diagnóstico

Para determinar el diagnóstico se utilizan los antecedentes (que incluyen los factores precipitantes, los antecedentes clínicos y psiquiátricos, y el estado neurológico inicial), el examen del estado mental, la evaluación neuroquímica y las pruebas de detección tóxico-metabólicas. En los antecedentes hay que tener en cuenta la existencia de: abuso físico, emocional o sexual; trastorno por estrés postraumático; conducta antisocial o delictiva, y una posible lesión cerebral por traumatismo, así como los entornos laboral y familiar del paciente.

Tratamiento

Principios generales

1. Evaluar y tratar enfermedades concurrentes (p. ej., trastorno tóxico-metabólico, infección, dolor, estreñimiento, trastornos endocrinos, alteraciones del sueño), especialmente en pacientes cognitivamente vulnerables (p. ej., pacientes con demencia o retraso mental).
2. Identificar y tratar síntomas y trastornos neuropsiquiátricos que puedan estar contribuyendo (p. ej., depresión, ansiedad, hipomanía/manía, trastorno del pensamiento).
3. Simplificar si es posible la pauta de administración de los fármacos.

Fármacos

1. El tratamiento depende de la urgencia/gravedad de la situación.
   - **a.** Si un paciente está muy agitado y es peligroso, considerar la administración de 5 mg de haloperidol por vía intramuscular (i.m.) o intravenosa (i.v.), solo o combinado con 1-2 mg de lorazepam (i.m. o i.v.); o la administración de 2,5-5,0 mg de droperidol (i.m. o i.v.), solo o combinado con 2,5-5 mg de midazolam (i.m. o i.v.). Repetir si es necesario hasta que la conducta esté bajo control. Los neurolépticos y las benzodiazepinas se han utilizado como únicas sustancias para tratar la agitación/violencia agudas. Al combinar las dos clases de fármacos se consigue una sedación más rápida. (Para pacientes de más edad o con mayor alteración cognitiva, son apropiadas dosis inferiores, aunque la proporción de benzodiazepina y neuroléptico debería ser aproximadamente la misma.) Controlar de cerca las constantes vitales del paciente y obtener un electrocardiograma (ECG) cuando sea factible comprobar la prolongación QT de los neurolépticos (sobre todo el haloperidol por vía i.v.).
   - **b.** Si la situación es menos urgente, considerar las intervenciones que se revisan a continuación.
   - **c.** Como en todos los tratamientos, el objetivo es intentar aumentar al máximo la eficacia y la inocuidad, así como reducir al mínimo los efectos secundarios adversos.
   - **d.** También deberían determinarse las estrategias conductuales que pueden reducir o eliminar la necesidad de fármacos.
2. Estabilizadores del estado de ánimo.
   - **a.** Los antiepilépticos (tabla 14-5) se han utilizado durante más de tres décadas por sus propiedades estabilizadoras del estado de ánimo y potencialmente de la conducta. Hay que destacar que ensayos controlados no aleatorizados han demostrado su eficacia para tratar la agitación, así como otros síntomas neuropsiquiátricos asociados a la demencia.

TABLA 14-5 **Antiepilépticos como posibles estabilizadores del estado de ánimo**

Fármaco	Dosis inicial	Intervalo terapéutico	Comentarios
Ácido valproico	125-250 mg diarios 2 veces/día	75-125 µg/ml	Seguimiento PFH, hemograma completo, plaquetas, aumento de peso, malestar gastrointestinal, temblor; disponible en preparado i.v.
Carbamazepina	100 mg diarios 2 veces/día	8-12 µg/ml	Seguimiento PFH, hemograma completo, Na, sedación, ataxia, mareos
Carbamazepina de liberación prolongada	200 mg/día	8-12 µg/ml	
Oxcarbazepina	300 mg 2 veces/día	Hasta 2 400 mg/día en dosis separadas	Seguimiento del Na
Lamotrigina	25-50 mg/día	300-500 mg/día en dosis separadas	Riesgo de erupción (reducido con ajuste de dosis muy lento)
Gabapentina	100-300 mg por la noche	Hasta 1 200 mg 3 veces/día	Sedación
Tiagabina	2-4 mg/día	Hasta 32 mg en dosis separadas	Mareos, sedación, puede aumentar la ansiedad
Topiramato	12,5-25 mg/día	Hasta 400 mg/día en dosis separadas	Riesgo de efectos secundarios cognitivos; controlar la presión intraocular por el riesgo de glaucoma

i.v., intravenoso; Na, sodio; PFH, pruebas de función hepática.

1) El ácido valproico (que habitualmente se administra como valproato semisódico) cuenta con la aprobación de la FDA para tratar la manía aguda en el trastorno bipolar y suele utilizarse en el tratamiento de mantenimiento.

2) La carbamazepina se ha utilizado durante mucho tiempo para tratar las crisis emocionales y la conducta explosiva. Su formulación de liberación prolongada cuenta con la aprobación de la FDA para tratar la manía aguda o los episodios mixtos asociados al trastorno bipolar.

3) La oxcarbazepina probablemente tiene efectos parecidos, sin el riesgo de provocar trastornos hematológicos. Es menos probable que tenga efectos secundarios tóxicos distintos de los que se observan con la carbamazepina.

4) La lamotrigina cuenta con la aprobación de la FDA en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar.

5) Se han analizado otros anticonvulsivos utilizando cantidades diversas de control experimental.

6) En general, conseguir dosis y concentraciones terapéuticas parecidas a las correspondientes para el tratamiento de la epilepsia.

b. El litio debería administrarse con mucha prudencia cuando se trate de pacientes con afectación cerebral importante. Empezar con 300 mg/día o 150 mg 2 veces/día. Aumentar lentamente, con incrementos de no más de 300 mg/día. El litio tiene un índice terapéutico muy bajo: en el trastorno bipolar primario se

requieren concentraciones de 1,0 para conseguir la mejor respuesta, pero una concentración de 2,0 provocará síntomas neurotóxicos en la mayoría de los pacientes. La deshidratación, los diuréticos, los vómitos o la diarrea pueden aumentar la concentración de litio; las alteraciones que hacen que el riñón conserve sodio también aumentan la reabsorción de litio en los túbulos renales. Los efectos secundarios habituales de una administración prolongada de litio son hipotiroidismo y diabetes insípida nefrógena. Ambas enfermedades pueden agravar las alteraciones neurológicas. Debería controlarse la función renal por lo menos semanalmente durante el ajuste de la dosis y después por lo menos cada trimestre. Debería llevarse a cabo un control de la tirotropina (TSH) y la T_4 cada 3-6 meses y otra vez si el paciente presenta nuevos síntomas compatibles con hipotiroidismo.

TABLA 14-6 Neurolépticos atípicos

Fármaco	Dosis inicial	Intervalo de dosis	Comentarios
Clozapina	6,25-25 mg/día	25-300 mg 2 veces/día	Efectos extrapiramidales mínimos. Riesgo de supresión de médula ósea (comprobar hemograma completo con frecuencia), convulsiones a dosis altas. Los pacientes con enfermedad de Parkinson y psicosis pueden responder a dosis muy bajas. Disponible en preparado i.m. y en comprimidos dispersables
Olanzapina	1,25-5,0 mg por la noche	2,5-20 mg/día	Aumento de peso; intolerancia a la glucosa; disponible en comprimidos que se deshacen en la boca y en preparado i.m.
Risperidona	0,25-1,0 mg diarios 2 veces/día	0,5-3 mg 2 veces/día	De los neurolépticos atípicos, el más probable que cause efectos extrapiramidales; disponible en comprimidos que se deshacen en la boca y preparado i.m.
Quetiapina	12,5-25 mg diarios 2 veces/día	25-600 mg/día	Aumento de peso; sedación
Ziprasidona	20-40 mg diarios 2 veces/día	20-160 mg/día	↑ intervalo QTc de significado clínico poco claro; peso neutro; disponible en preparado i.m.
Aripiprazol	10-15 mg/día	15-30 mg/día	Peso neutro; disponible en preparado i.m.

i.m., intramuscular.

3. β-bloqueantes.

a. Propranolol en dosis de 20-480 mg/día.

b. Llevar a cabo un seguimiento del paciente por si aparecen signos de hipotensión y bradicardia.

c. El asma es una contraindicación relativa. Es posible que no se observe ninguna mejoría durante semanas.

4. Neurolépticos atípicos (tabla 14-6).

a. Cuentan con la aprobación de la FDA para los síntomas psicóticos y la agitación

asociada a esquizofrenia. Muchos cuentan con la aprobación de la FDA para la manía aguda o los episodios mixtos asociados con el trastorno bipolar, así como para el tratamiento de mantenimiento. Los neurolépticos atípicos se han administrado en muchos casos para ayudar en el tratamiento de pacientes no psicóticos cuya conducta es potencialmente peligrosa para sí mismos y los demás.

b. Todos los neurolépticos atípicos de primera generación bloquean los receptores dopaminérgicos D_2 y los serotoninérgicos 5-HT_2 y otros receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos en un grado que difiere entre los diversos grupos.

c. Estos fármacos influyen de distinta manera en los receptores histamínicos, α-adre-nérgicos y colinérgicos.

d. En general, los posibles efectos secundarios de los neurolépticos son somnolencia, mareos, hipotensión ortostática, acatisia, signos extrapiramidales, distonía, síndrome neuroléptico maligno y discinesia tardía. Aunque los efectos secundarios neurológicos son menos frecuentes y menos graves con los neurolépticos atípicos que con los típicos, pueden tener lugar todos, y los pacientes con enfermedades cerebrales y trastornos preexistentes son más vulnerables a experimentarlos.

1) Es posible tratar los efectos secundarios extrapiramidales con dosis bajas de amantadina o agonistas dopaminérgicos (tabla 14-3), mientras se lleva a cabo un control por si se agravaran los problemas conductuales subyacentes.

2) La distonía puede tratarse con fármacos anticolinérgicos por vía parenteral (p. ej., 50 mg de difenhidramina o 2 mg de benzotropina).

3) Para la acatisia pueden ser de ayuda 20-40 mg de propranolol 3 veces/día.

4) Puede comprobarse la existencia de síndrome metabólico (obesidad, hipertrigli-ceridemia, carencia de lipoproteínas de alta densidad [HDL], hipertensión e hiperglucemia) controlando el peso, la circunferencia de la cintura, la concentración plasmática de glucosa en ayunas, el perfil lipídico en ayunas y la tensión arterial.

5) Hay cada vez más indicios de que la administración de neurolépticos típicos y atípicos está asociada a un mayor riesgo de muerte y de sufrir episodios cardiovasculares, sobre todo entre los ancianos. El riesgo puede aumentar con dosis más elevadas del fármaco. Los ensayos aleatorizados sugieren que los neurolépticos atípicos (p. ej., olanzapina, risperidona) tienen cierto grado de eficacia a la hora de tratar los síntomas conductuales de los pacientes ancianos con demencia. No obstante, los efectos favorables pueden ser superados por los efectos secundarios. Nuestra recomendación es evitar este tipo de fármacos, cuando sea posible, al tratar a pacientes ancianos con demencia; hablar de los riesgos/ventajas/incertidumbres con los cuidadores; utilizar la dosis más baja posible y suspender la medicación si no es eficaz.

5. Benzodiazepinas (tabla 14-7): un aumento de la actividad GABA puede reducir la ansiedad y tener un efecto calmante. No obstante, hay un riesgo de reducir la inhibición, con un aumento paradójico del descontrol conductual.

6. La buspirona es un agonista de la 5-hidroxitriptamina 1A (5-HT_{1A}) que puede reducir las conductas agresivas. Empezar con 5 mg/día 3 veces/día. Aumentar hasta 60 mg/día en dosis separadas. Los efectos son a menudo tardíos. Los efectos secundarios tienden a ser menores y son cefaleas y náuseas. La buspirona no suprime el impulso respiratorio, de manera que puede utilizarse en pacientes con una enfermedad pulmonar.

7. Los ISRS (tabla 14-2) pueden reducir la irritabilidad y las crisis conductuales, sobre todo en pacientes con ansiedad y disforia concurrentes. Se ha observado que algunos ISRS (p. ej., la sertralina y sobre todo el citalopram) reducen los problemas de conducta en pacientes ancianos con demencia. Es posible que sean los fármacos más eficaces disponibles en la actualidad para tratar algunos de los problemas de conducta asociados a la demencia frontotemporal.

TABLA 14-7 Benzodiazepinas

Fármaco	Dosis inicial	Intervalo de dosis
Lorazepam	0,25-1,0 mg 3 veces/día	Hasta 6 mg/día
Clonazepam	0,25-0,5 mg 3 veces/día	Hasta 20 mg/día
Alprazolam	0,25-0,5 mg 3 veces/día	Hasta 4-5 mg/día; riesgo elevado de ansiedad de rebote debida a la corta semivida. Síntomas graves si la retirada es repentina
Oxazepam	10 mg 3 veces/día	Hasta 120 mg/día
Diazepam	1-2 mg 3 veces/día	Hasta 40 mg/día
Clorazepato	3,75-15 mg/día	Hasta 60 mg/día

a. En general, la siguiente es nuestra recomendación para los pacientes neurológicos: empezar los ISRS con dosis inferiores a las habituales (p. ej., 5 mg de fluoxetina, citalopram o paroxetina; 12,5 mg de sertralina).

b. Los efectos secundarios posibles de los ISRS son disfunción sexual, aumento de la apatía, síndrome de las piernas inquietas/movimientos periódicos de las extremidades, acatisia, agitación, alteraciones del sueño y el síndrome serotoninérgico (una urgencia clínica responsable de un cambio en el estado mental, de inestabilidad vegetativa y de hiperactividad neuromuscular).

c. Los médicos han recurrido a distintos tratamientos para tratar la disfunción sexual inducida por ISRS, entre los cuales sildenafilo (50-100 mg en función de las necesidades), bupropión (75-150 mg/día) y buspirona (15-30 mg 2 veces/día). Entre las opciones menos estudiadas figuran la ciproheptadina (4-12 mg según necesidades), la amantadina (100-300 mg/día) u otros fármacos dopaminérgicos (tabla 14-3).

8. La trazodona es un antagonista de la 5-HT_2; se han administrado 25-300 mg/día para

ayudar en el tratamiento de los pacientes agitados. Se trata de un fármaco sedante y presenta cierto riesgo de priapismo (~1/6 000).

9. Se ha observado que los inhibidores de la colinesterasa (v. tabla 14-4) tienen efectos favorables en la conducta y los síntomas neuropsiquiátricos (habitualmente más leves) en pacientes con enfermedad de Alzheimer probable.

Estrategias conductuales/ambientales

1. Seguridad: evitar que el paciente se autolesione. Proteger a los cuidadores de conductas potencialmente lesivas.

2. Intentar identificar y evitar los acontecimientos precipitantes.

3. Informar a los cuidadores del tratamiento (p. ej., moderar la distracción).

4. Reducir el exceso de estimulación ambiental y establecer un entorno tranquilo y «predecible».

5. Asegurarse de que los pacientes no tienen acceso a armas de fuego.

6. Mejorar la fidelidad sensorial cuando sea posible (p. ej., gafas, audífonos).

7. Mejorar la higiene del sueño.

8. Asegurar un aporte nutricional e hídrico.

9. Intentar establecer una pauta de ejercicios.

OTRAS ENFERMEDADES NEUROPSIQUIÁTRICAS

Los neurólogos a menudo atienden a pacientes que sufren varias enfermedades neuropsiquiátricas. Deberían conocer las cuestiones relacionadas con el diagnóstico y estar preparados para proporcionar el tratamiento inicial. No obstante, los pacientes complicados (es decir, aquellos con antecedentes psiquiátricos considerables, aquellos en quienes hay riesgo elevado de que sean violentos o se autolesionen, o los que no responden al tratamiento de elección) deberían remitirse a psiquiatras cualificados con experiencia concreta en este campo.

Depresión mayor y distimia

Introducción

Depresión mayor

1. La depresión mayor se caracteriza por un estado de ánimo deprimido y por pérdida del interés o el placer la mayor parte del tiempo durante un período de por lo menos 2 semanas.
2. Los síntomas clave son pérdida de peso (sin hacer dieta), alteración del sueño, retraso o agitación psicomotores, fatiga, sentimientos de inutilidad/culpa, problemas para concentrarse/tomar decisiones y/o pensamientos recurrentes de muerte.
3. Estos síntomas están asociados a un malestar considerable o a alteración del funcionamiento diario.
4. Los problemas cognitivos tienden a comprometer la atención, la función ejecutiva y los aspectos de activación-recuperación de la memoria.
5. La depresión clínicamente significativa es frecuente en pacientes neurológicos, bien como un reflejo directo de la disfunción/lesión cerebral o como una reacción de las discapacidades asociadas.

Distimia. La distimia refleja un estado de ánimo de depresión crónica de más de 2 años de duración y está asociada a cambios en el apetito, alteraciones del sueño, fatiga, baja autoestima, disminución de la capacidad de concentración y desesperanza.

Pronóstico

La depresión sin tratar probablemente corroe aún más el estado funcional y cognitivo de un paciente.

Diagnóstico

1. Antecedentes.
2. Examen del estado mental (que contenga información sobre el estado de ánimo, el nivel de energía, la libido, el sueño, el apetito, las ideas/planes/intentos de suicidio).
3. Las escalas formales del estado de ánimo (p. ej., Inventario de depresión de Beck) son útiles pero no sustituyen una intervención clínica sensible.

Tratamiento

Fármacos (tabla 14-2)

1. ISRS (v. información anterior).
- **a.** Los ISRS son a menudo el primer medicamento que se inicia por su perfil de efectos secundarios/tolerabilidad relativamente buenos. También pueden ser de utilidad en pacientes que sufren distimia.
- **b.** Los ISRS pueden causar apatía o agudizarla, lo que a veces hace que se confunda con depresión.
- **c.** Los ISRS son a menudo menos efectivos que otros tratamientos alternativos (p. ej., bupropión, ISRSN, estimulantes) en pacientes que también muestran disminución de la alerta/el compromiso/el funcionamiento ejecutivo.
- **d.** La suspensión repentina, sobre todo de los ISRS de acción más corta (paroxetina, sertralina, fluvoxamina), puede ser causa de síntomas parecidos a los de la gripe (cefalea, náuseas, malestar), parestesias, mareos y depresión de rebote.

2. Antidepresivos tricíclicos.
- **a.** Una cuestión importante son los efectos secundarios anticolinérgicos (sequedad de boca, retención urinaria, sedación, estreñimiento, agudización del glaucoma y confusión), sobre todo en sujetos con vulnerabilidad cognitiva.
- **b.** Antes de iniciar el tratamiento, debería descartarse mediante ECG la existencia de una enfermedad del sistema de conducción cardíaca, sobre todo en pacientes de más de 40 años.
- **c.** Los antidepresivos tricíclicos de aminas secundarias (p. ej., desipramina, nortriptilina) tienen menores propiedades anticolinérgicas y causan menos hipotensión ortostática que los antidepresivos tricíclicos de aminas terciarias (p. ej., amitriptilina, imipramina).
- **d.** La concentración sanguínea de los antidepresivos tricíclicos secundarios es muy conocida y útil para el control farmacológico terapéutico.
- **e.** Si es posible, los antidepresivos tricíclicos deberían reducirse lentamente para evitar síntomas de rebote colinérgico (p. ej., malestar gastrointestinal, cefalea).
- **f.** Hay quien defiende que los antidepresivos tricíclicos constituyen el tratamiento más efectivo para los pacientes con depresión con una pérdida de peso considerable y con alteración del sueño. También pueden ser particularmente útiles en pacientes con depresión que sufren dolor, ansiedad o problemas de

sueño. Los antidepresivos tricíclicos tienen menos probabilidades de suprimir la libido e inhibir el orgasmo que los ISRS.

g. Tanto los antidepresivos tricíclicos como los ISRS aumentan el riesgo de caídas en pacientes ancianos. Con los antidepresivos tricíclicos, ello suele ser debido a la hipotensión ortostática, mientras que con los ISRS el problema es una alteración motora leve.

3. ISRSN (v. tabla 14-2): a dosis bajas, la venlafaxina bloquea la recaptación de serotonina; a dosis más altas, bloquea la recaptación tanto de noradrenalina como de serotonina. Los efectos secundarios posibles son insomnio, sedación, hipertensión, sudación y disfunción sexual. Dada su semivida relativamente corta, es necesario que los médicos sean conscientes de que puede producirse un «síndrome de discontinuidad» (mareos, parestesias, malestar, náuseas y cefaleas) y que reduzcan por tanto la medicación lentamente. La duloxetina es otro ISRSN que sirve para tratar la depresión. También cuenta con la aprobación de la FDA para el tratamiento de la neuropatía diabética, el trastorno de ansiedad generalizada y la fibromialgia. Los efectos secundarios gastrointestinales son relativamente frecuentes.

4. Bupropión (tabla 14-2).

5. Los IMAO son antidepresivos efectivos que también tienen propiedades para combatir la ansiedad. La tendencia es utilizarlos en casos de depresión que no responden al tratamiento y deberían prescribirlos médicos con experiencia con este tipo de fármaco.

a. Tranilcipromina: la dosis inicial es de 10 mg 2 veces/día; aumentar hasta 30-60 mg/día. Este fármaco tiene efectos estimulantes.

b. Fenelzina: la dosis inicial es de 15 mg 2-3 veces/día; aumentar hasta 60-90 mg/día.

c. Los efectos secundarios más importantes son interacción peligrosa con determinados alimentos (que contengan tiramina) (p. ej., vino tinto, cerveza, quesos madurados, habas) y con medicamentos (p. ej., algunos remedios para el resfriado, meperidina, antidepresivos) que pueden precipitar una crisis de hipertensión, un ictus, o un síndrome serotoninérgico (estado mental alterado, fiebre, temblor, mioclonía y desregulación vegetativa, posiblemente mortales). Los pacientes deberían consultar a su médico antes de tomar cuaquier fármaco nuevo y se les debería advertir en particular sobre los fármacos simpaticomiméticos sin receta. Debería establecerse un lapso de tiempo (habitualmente 2 semanas) entre la suspensión de un IMAO y el inicio de un tratamiento con diversos medicamentos (p. ej., antidepresivos tricíclicos o muchos ISRS). También deben tomarse precauciones si se retrasa el tratamiento con un IMAO después que un paciente haya estado tomando otros medicamentos.

Aviso

1. Los antidepresivos pueden precipitar manía/hipomanía en sujetos vulnerables. A menudo es necesario añadir un fármaco que estabilice el estado de ánimo.
2. La hipomanía debida a antidepresivos puede presentarse junto con irritabilidad, agitación, ansiedad intensa, desinhibición o poco juicio, sin euforia. Cuando la conducta de un paciente se presente alterada tras haber iniciado la toma de un antidepresivo, siempre debería considerarse la posibilidad de que se trate de una hipomanía relacionada con la medicación.

Psicoterapia

1. Combinada con el tratamiento farmacológico, la psicoterapia puede ser una estrategia eficaz para tratar la depresión.
2. A los pacientes neurológicos también les proporciona un medio necesario que les permita adaptarse a cómo la enfermedad ha influido en sus vidas.

Ansiedad

Introducción

La ansiedad es un síntoma frecuente en pacientes neurológicos y tiene componentes cognitivos, somáticos, afectivos y conductuales.

1. La experiencia cognitiva se refiere a la preocupación o el miedo.
2. Somáticamente, los pacientes pueden sentir temblor o malestar internos, tensión muscular, disnea, presión torácica, diaforesis o náuseas.
3. Desde el punto de vista conductual, es posible que parezcan hiperactivos y/o irritables, que eviten la exposición a determinados estímulos y que busquen de manera repetida que se les tranquilice.
4. La ansiedad puede afectar a la atención y a las funciones ejecutivas.

Diagnóstico

1. Antecedentes, incluidos los antecedentes familiares de trastornos de ansiedad.
2. Examen del estado mental.
    a. Al evaluar a pacientes cognitivamente alterados, son esenciales las observaciones de la conducta (p. ej., el comportamiento, los movimientos y la expresión facial del paciente) y los informes de los cuidadores.
    b. Preguntar específicamente acerca de la existencia de algún trauma y trastorno por estrés postraumático, de obsesiones y compulsiones, y de fobias.
3. El trabajo terapéutico debería incluir la identificación de enfermedades clínicas/endocrinológicas subyacentes (p. ej., hipertiroidismo, hipercortisolismo,

hiperparatiroidismo, crisis epilépticas parciales) o la toma de fármacos/drogas que puedan causar o agudizar la ansiedad (p. ej., simpaticomiméticos, cafeína, alcohol).

Tratamiento

Fármacos. Debería considerarse la administración de medicación cuando se trate de pacientes cuya ansiedad está asociada a un malestar considerable, a irritabilidad, alteraciones del sueño y/o desorganización de las actividades de la vida diaria.

1. Las benzodiazepinas (tabla 14-7) proporcionan un alivio rápido de la ansiedad y son eficaces para el tratamiento a corto plazo de estos síntomas. Estos fármacos aumentan el riesgo de alteración cognitiva y conductual, en especial en pacientes con disfunción del lóbulo frontal, y pueden agudizar las alteraciones en la marcha. Empezar el tratamiento con dosis bajas y ajustar hasta que sean eficaces o hasta la aparición de efectos secundarios adversos. Si los pacientes necesitan un tratamiento a más largo plazo para resolver la ansiedad, iniciar la toma de un antidepresivo (o buspirona), y a continuación reducir la benzodiazepina.
2. Antidepresivos (tabla 14-2): los ISRS, los ISRSN y los antidepresivos tricíclicos son eficaces para tratar la ansiedad. A menudo los médicos deberían empezar con un ISRS. El inicio terapéutico es más lento que el de las benzodiazepinas. El tratamiento con antidepresivos es particularmente apropiado en pacientes que padecen una mezcla de ansiedad y depresión. En general, los médicos deberían iniciar el tratamiento con ISRS a una dosis inferior a la que se utiliza para la depresión, ya que en un inicio pueden agudizar la ansiedad.
3. La buspirona tiene la ventaja de que está asociada a menores efectos secundarios que las benzodiazepinas. No obstante, a menudo este fármaco es menos eficaz y puede producirse un retraso de hasta varias semanas antes de conseguir una respuesta máxima.
4. Los neurolépticos atípicos (tabla 14-6) tienden a reservarse para pacientes muy ansiosos que también muestran pensamientos paranoides o delirantes. Dados los posibles riesgos de los neurolépticos atípicos, convendría realizar un esfuerzo para prescribir otros tipos de fármacos.

Estrategias psicoterapéuticas/conductuales

1. Considerar las intervenciones psicosociales (p. ej., psicoterapia, terapia cognitivo-conductual, asesoramiento de los médicos que llevan a cabo el tratamiento, grupos de apoyo, clases de relajación) que se han concebido para ayudar a los pacientes a afrontar los factores que les producen estrés.
2. En algunos pacientes, la ansiedad se reduce de forma considerable cuando los médicos pueden resolver por completo sus preguntas y preocupaciones.

Psicosis

Introducción

La psicosis también se conoce como trastorno del pensamiento.

1. Sus síntomas principales pueden ser alucinaciones, ideas delirantes (incluida paranoia), conducta o habla extrañas y desorganizadas, o movimientos muy poco habituales (p. ej., adopción de posturas anormales, inmovilidad) que no explica ningún trastorno determinado del movimiento.

2. Manifestaciones más sutiles de un trastorno del movimiento pueden ser asociaciones infrecuentes, habla imprecisa, creencias insólitas que se mantienen con fuerza o un recelo inadecuado.

3. Puede observarse un trastorno del pensamiento en pacientes que padecen delírium, encefalopatía tóxica (p. ej., debida a fármacos como las anfetaminas, la fenciclidina, la dietilamida del ácido lisérgico [LSD], un trastorno epiléptico temporolímbico (a menudo con una conducta social y funciones ejecutivas relativamente preservadas), demencia, trastorno del estado de ánimo (depresión o manía graves), estrés insoportable (trastornos psicóticos breves) o enfermedades del espectro de la esquizofrenia.

Diagnóstico

1. Antecedentes (estado psiquiátrico y cognitivo inicial, acontecimientos precipitantes, antecedentes farmacológicos).

2. Examen del estado mental, exploración neuroclínica, detección tóxico-metabólica y a menudo diagnóstico por neuroimagen y EEG.

Tratamiento

1. Los neurolépticos atípicos (tabla 14-6) son el pilar principal del tratamiento.

2. Estos fármacos tienen su mayor influencia en la agitación, la irritabilidad y las crisis conductuales. Las alucinaciones, el pensamiento desorganizado y las ideas delirantes a menudo requieren tiempo para solucionarse. Las ideas delirantes persistentes asociadas a la esquizofrenia tienden a responder peor al tratamiento.

3. El tratamiento más eficaz para pacientes con enfermedad de Parkinson que muestran síntomas psicóticos incapacitantes (p. ej., alucinaciones, ideas delirantes) es la clozapina (a dosis bajas), que no suele agudizar los síntomas motores.

   a. Teniendo en cuenta la existencia de algunos de los efectos secundarios peligrosos de la clozapina, es razonable empezar el tratamiento con otro neuroléptico atípico (p. ej., quetiapina).

b. Si la aparición de síntomas parkinsonianos más graves impide aumentar estos medicamentos hasta concentraciones efectivas, entonces es conveniente cambiar a clozapina.

4. Los pacientes psicóticos que también sufren un trastorno del estado de ánimo requieren un tratamiento adicional de la manía o la depresión (tablas 14-2 y 14-5).

DEMENCIA

Diagnóstico

1. Los siguientes criterios diagnósticos son frecuentes en la demencia de cualquier tipo según la cuarta edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-IV-TR):

a. La aparición de múltiples déficits cognitivos manifestados por:

1) Alteración de la memoria.

2) Una (o más) de las siguientes alteraciones cognitivas:

a) Afasia.

b) Apraxia.

c) Agnosia.

d) Alteración del funcionamiento ejecutivo.

b. Los déficits cognitivos mencionados anteriormente representan un deterioro de un nivel previo de funcionamiento y causan alteración considerable en el funcionamiento social o laboral.

c. Los déficits no sólo aparecen durante el curso de un delírium.

2. Se utilizan otros criterios diagnósticos para las causas específicas de demencia.

3. Los médicos deberían ser conscientes de que no en todas las demencias predominan los déficits de memoria.

4. Como se refleja en los criterios del DSM-IV-TR, el delírium y el estado confusional agudo deben descartarse como la causa de la disfunción cognitiva observada en pacientes en quienes se sospecha demencia. Distintas manifestaciones clínicas pueden ayudar a llevar a cabo esta diferenciación (tabla 14-8). El delírium tiene multitud de etiologías, pero a menudo es el resultado de trastornos mentales tóxico-metabólicos o de infecciones. En los pacientes con demencia es probable observar la presencia de delírium como resultado de estas alteraciones.

TABLA 14-8 **Características de la demencia frente al delírium**

	Demencia	Delírium
Inicio	De meses a años	De horas a días
Curso	Estable	Fluctuante
Duración	Años	Días
Atención	Intacta en las fases leves/moderadas	Alterada (hipo o hipervigilante)
Nivel de alerta	Normal	Fluctuante
Ciclo sueño-vigilia	Habitualmente normal	A menudo alterado
Alucinaciones visuales	Infrecuentes	Frecuentes
Temblor	Infrecuentes	Frecuentes
Mioclonía	Infrecuentes	Frecuentes
Crisis epilépticas	Poco corrientes	Muy corrientes

5. En la tabla 14-9 se enumeran muchas causas de demencia. En este capítulo se analizará un conjunto seleccionado de estas causas.

DEMENCIAS NEURODEGENERATIVAS

Enfermedad de Alzheimer

Introducción

1. La enfermedad de Alzheimer es la demencia degenerativa más habitual y causa un deterioro progresivo de la función cognitiva.
2. En la mayor parte de los casos (95%), un déficit de memoria episódico es el síntoma inicial predominante, aunque puede haber déficits en la atención, en el proceso visuoespacial, en la capacidad de nombrar las cosas/en el lenguaje y en las funciones ejecutivas. Con el tiempo, el último de estos campos cognitivos se ve progresivamente más afectado y a menudo llega un momento en que los pacientes ya no son capaces de realizar sus actividades diarias, de identificar a los miembros de su familia y de mantener la continencia. El déficit de memoria refleja una alteración en la capacidad de almacenar los recuerdos, a diferencia de las dificultades para codificar y recuperar que tienden a mostrar los pacientes con una alteración de la red frontal.
3. Son habituales síntomas psiquiátricos como depresión, apatía, agitación y psicosis manifiesta.
4. En ocasiones aparecen cuadros clínicos atípicos con patología más focal de la región cerebral.
5. En Estados Unidos, 5 millones de personas sufren enfermedad de Alzheimer. La prevalencia aumenta de aproximadamente un 3% en personas de más de 65 años a un 47% en personas de más de 85.

Fisiopatología

Genética

1. En un porcentaje que oscila entre el 2% y el 5% de los casos, la enfermedad se transmite de manera autosómica dominante.
   a. Tres mutaciones genéticas conocidas siguen este tipo de herencia:
   1) Mutaciones de la proteína precursora amiloide en el cromosoma 21 (de ahí la asociación casi invariable de enfermedad de Alzheimer con síndrome de Down/ trisomía 21).

TABLA 14-9 Causas de demencia

Neurodegenerativas	**Vasculares**
Enfermedad de Alzheimer	Demencia vascular
Demencia frontotemporal	Lesión hipóxica/isquémica
Demencia con cuerpos de Lewy	Posterior a una derivación coronaria
Enfermedad de Huntington	Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía
Degeneración corticobasal	**Metabólicas/tóxicas**
Parálisis supranuclear progresiva	Hipotiroidismo
Atrofia multisistémica	Carencia de vitamina B_{12}
Enfermedad argirofílica granulosa	Carencia de tiamina (Wernicke-Kórsakov)
Enfermedad de Wilson	Carencia de niacina (pelagra)
Enfermedad de Hallervorden-Spatz	Carencia de vitamina E
Enfermedad mitocondrial	Demencia por uremia/diálisis
Enfermedad de Kufs	Enfermedad de Addison/Cushing
Leucodistrofia metacromática	Encefalopatía hepática crónica
Adrenoleucodistrofia	Exposición a metales pesados
Inflamatorias/infecciosas	Exposición a alcohol
Esclerosis múltiple	**Neoplásicas**
Sífilis	Tumor (depende de la localización)
Borreliosis de Lyme	Encefalitis límbica paraneoplásica (anti-Hu, otros)
Virus de la inmunodeficiencia humana	Secuelas agudas y crónicas de la radiación cerebral (encefalopatía aguda y subaguda, necrosis por radiación, lesión cerebral difusa tardía)
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob	Quimioterapia
Vasculitis primaria del SNC	Granulomatosis linfomatoide
Vasculitis debida a otros trastornos autoinmunitarios (lupus)	
Sarcoidosis	
Meningitis crónica (tuberculosis, *Cryptococcus*)	
Encefalitis vírica (virus del herpes simple)	
Enfermedad de Whipple	
Lupus eritematoso sistémico	
Síndrome de Sjögren	

Esta lista no es exhaustiva, ya que cualquier lesión cerebral puede terminar en demencia según su localización. Algunas enfermedades podrían colocarse en múltiples categorías.

2) Proteína presenilina 1 en el cromosoma 14.

3) Proteína presenilina 2 en el cromosoma 1.

b. Estas mutaciones pueden producir una mayor acumulación de la proteína β-amiloide (Aβ) 42, considerada la forma neurotóxica de Aβ.

c. Las proteínas codificadas por la presenilina 1 y 2 intervienen probablemente en la escisión de la proteína precursora amiloide, de la cual deriva Aβ.

d. En los pacientes con formas autosómicas dominantes de la enfermedad de Alzheimer, a menudo el inicio es anterior, normalmente antes de los 60 años e incluso a edades tan precoces como los 30 o los 40 años.

2. El 95% restante de los casos se considera esporádico, a excepción de unos pocos casos familiares no dominantes.

a. En estos pacientes los síntomas suelen iniciarse a los 60 años o más.

b. Múltiples factores genéticos y ambientales pueden desempeñar una función importante en la aparición de la enfermedad de Alzheimer y en el momento de su aparición en los casos esporádicos. Las siguientes circunstancias puede aumentar el riesgo de sufrir una enfermedad de Alzheimer clínica:

1) Pariente de primer grado con enfermedad de Alzheimer.

2) Antecedentes de ictus o lesión cerebral (en particular si están asociados a pérdida de la consciencia).
3) Sexo femenino.
4) Presencia de alelo ε4 del gen de la apolipoproteína E (Apo E) en el cromosoma 19, que codifica para una proteína que transporta colesterol que puede participar en el aclaramiento de Aβ.
a) Tener como mínimo un alelo ε4 confiere un riesgo tres veces mayor de sufrir enfermedad de Alzheimer en casos esporádicos
b) En los pacientes con el alelo ε4, la edad de inicio de la enfermedad también tiende a ser anterior.
c) En cambio, el alelo ε2 puede reducir el riesgo de sufrir enfermedad de Alzheimer, por lo que tiene una función protectora.

Anatomía patológica

1. Los principales signos anatomopatológicos de la enfermedad de Alzheimer son las placas amiloides, los ovillos neurofibrilares y la pérdida neuronal.
2. Las placas amiloides son una acumulación extracelular de Aβ. Las placas neuríticas son placas amiloides rodeadas por prolongaciones neuríticas distróficas y pueden ser neurotóxicas. Hay cierta correlación entre la cantidad de placas y la gravedad de la enfermedad.
3. Los ovillos neurofibrilares son estructuras helicoidales pares, intracelulares, compuestas por τ hiperfosforilada. Los ovillos se correlacionarían bien con la gravedad de la enfermedad y la muerte neuronal. Se encuentran en el hipocampo, la amígdala, el núcleo basal de Meynert, el *locus caeruleus,* el núcleo del rafe dorsal y la neocorteza (mayoritariamente las cortezas posteriores de asociación parietal y temporal).

Neuroquímica

1. Se constata reducción del contenido de acetilcolina y de la actividad de la colina acetiltransferasa como resultado de la degeneración del prosencéfalo basal.
2. Esta pérdida de acetilcolina está asociada a la memoria y a otras alteraciones cognitivas, que hacen de ella un objetivo de la intervención.
3. La eficacia de los medicamentos de colinesterasa corrobora además la función de la disminución de acetilcolina en la fenomenología clínica.
4. Otros sistemas de neurotransmisores también están alterados.

Pronóstico

1. El curso medio de la enfermedad es de 5 a 10 años tras el inicio de los síntomas.

2. La mayor parte de los pacientes mueren a causa de otras enfermedades, entre las cuales figuran la neumonía o alteraciones cardíacas.

Diagnóstico

1. Excepto en la enfermedad de Alzheimer «confirmada», cuyo diagnóstico es patológico y se basa en uno de varios criterios patológicos determinados, el diagnóstico es clínico.
2. Según criterios del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA), la enfermedad de Alzheimer se define como un deterioro progresivo de la memoria y de por lo menos otro campo cognitivo sin ninguna otra causa identificable. Se ha observado que estos criterios tienen una sensibilidad elevada (alrededor del 90%) pero una especificidad menos notoria (60-70%). Varias pruebas complementarias pueden ser útiles, en particular en el contexto de los casos atípicos.
3. Debería realizarse una resonancia magnética (RM) o una tomografía computarizada (TC) para descartar lesiones estructurales o una enfermedad cerebrovascular significativa. Puede observarse atrofia temporal interna y temporal posterior y parietal.
4. Pruebas de diagnóstico por la imagen, como la tomografía computarizada de fotón único (SPECT) o la tomografía por emisión de positrones (PET), pueden aumentar moderadamente la sensibilidad y la especificidad para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer; la hipoperfusión bilateral de los lóbulos temporal y parietal posteriores coincide con el diagnóstico.
5. Algunos médicos determinan en el líquido cefalorraquídeo (LCR), la t (aumentada) y Aβ (disminuida) en casos atípicos, pero la utilidad diagnóstica de estas pruebas está poco clara en esta situación.
6. La detección del alelo ε4 no es diagnóstica, aunque puede aumentar la especificidad en pacientes que cumplen los criterios clínicos.

Tratamiento

Sustancias que pueden modificar la enfermedad

1. El α-tocoferol (vitamina E) es un antioxidante que inhibe la formación de radicales libres y la peroxidación lipídica. En un ensayo, se demostró que la administración de 2 000 UI/día retrasaba la evolución clínica en unas 20-30 semanas, incluido el tiempo de ingreso en un centro y la aparición de la demencia grave. No obstante, informes más recientes sobre índices más elevados de mortalidad por cualquier causa con dosis altas de vitamina E (> 400 UI/día) han reducido el entusiasmo por lo que constituye, como máximo, un efecto favorable moderado, y su administración ya no se considera

un complemento recomendable.

2. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), las estatinas, el *Ginkgo biloba* y una dosis elevada de vitamina B (B_{12}, B_6 y suplemento de ácido fólico) se han considerado intervenciones que pueden modificar la enfermedad y que cuentan con cierto apoyo epidemiológico y científico. Lamentablemente, en todos los casos los ensayos controlados aleatorizados han sido muy decepcionantes.
3. Las posibilidades futuras incluyen la vacuna Aβ, la vacunación pasiva, la inhibición de las γ-secretasas y β-secretasas (que intervienen en el procesado de la proteína precursora amiloide), los factores neurotróficos, la inhibición de la acumulación τ y los nuevos agonistas colinérgicos.

Tratamiento sintomático

1. En numerosos ensayos se ha visto que los inhibidores de la colinesterasa (v. anteriormente y tabla 14-4) producen una mejoría moderada de la función cognitiva en comparación con el placebo. Además de mejorar el funcionamiento cognitivo, hay indicios de que reducen los síntomas conductuales y logran retrasar el ingreso en una residencia de ancianos.
2. En un ensayo de 28 semanas se demostró que la memantina (v. anteriormente) mejora la cognición en comparación con el placebo en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave. Merecen mayor investigación los posibles efectos de modificación de la enfermedad por este fármaco debido a la inhibición teórica de la muerte celular excitotóxica en la que interviene el glutamato. No hay datos que corroboren los efectos favorables en la enfermedad de Alzheimer leve. En la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave, el tratamiento con memantina combinado con inhibidores de la colinesterasa es al parecer más eficaz que los inhibidores de la colinesterasa solos.
3. Como se ha señalado anteriormente, el objetivo debería ser el tratamiento sintomático de los síntomas neuropsiquiátricos y de los déficits cognitivos específicos.
4. Tratar las enfermedades clínicas concurrentes y crónicas (p. ej., diabetes, hipertensión) porque los pacientes con enfermedad de Alzheimer probable cuentan con una menor reserva cognitiva.

Alteración cognitiva leve

Introducción

1. Se cree que la alteración cognitiva leve representa la transición entre el envejecimiento normal y la demencia, en particular, la enfermedad de Alzheimer. Originalmente, este concepto se definió como una alteración aislada de la memoria en el contexto de las capacidades cognitiva y funcional generales. Formulaciones más recientes han

dividido el síndrome en los subtipos amnésico y no amnésico; en este último, la alteración cognitiva no es del campo de la memoria. Posteriormente se ha impuesto otra categorización según el número de campos alterados (uno solo o varios).

2. Los pacientes que pasan de una alteración cognitiva leve a una enfermedad de Alzheimer lo hacen en un porcentaje de entre el 10% y el 15% anual en comparación con la conversión del 1% al 2% de los controles emparejados por edad de los estudios de hospitales especializados en alteraciones de la memoria. Es posible que en hasta un 40% de los pacientes no haya ninguna evolución de la enfermedad, y el diagnóstico de alteración cognitiva leve no siempre constituye la primera manifestación de un proceso neurodegenerativo. Además, en estudios epidemiológicos, los índices de evolución son inferiores, y entre el 20% y el 40% de los pacientes pueden experimentar un «retorno a la normalidad» en posteriores evaluaciones (es decir, ya no se les puede aplicar la designación de alteración cognitiva leve).
3. Aunque se ha barajado la hipótesis de que la alteración cognitiva leve no amnésica representa un estado preclínico de las demencias no de Alzheimer (p. ej., demencia frontotemporal), una proporción considerable de estos pacientes también acaba sufriendo enfermedad de Alzheimer. Esta observación indica que la designación que reciben no diferencia claramente entre los distintos procesos neurodegenerativos.
4. La epidemiología de la alteración cognitiva leve no es clara dada la heterogeneidad de la definición utilizada en los diversos estudios. Hay quien podría afirmar que todos los pacientes con una enfermedad de Alzheimer tienen que haber sufrido un período transitorio de alteración cognitiva leve.

Fisiopatología

1. En muchos de los pacientes con alteración cognitiva leve amnésica a los que se ha realizado la autopsia, se ha observado la presencia de ovillos neurofibrilares en el hipocampo y la corteza entorrinal. Existen diversas observaciones sobre la presencia de placas amiloides en la neocorteza. Estas observaciones coinciden con la idea de que la alteración cognitiva leve a menudo representa un período transitorio anterior al Alzheimer.
2. Con menos frecuencia, se observan otras enfermedades con patología del lóbulo temporal medial, lo que quizás explica el índice de conversión incompleta a enfermedad de Alzheimer.
3. Hasta ahora, no existen datos procedentes de autopsias de pacientes con una alteración cognitiva leve no amnésica.

Pronóstico

1. El índice de conversión a enfermedad de Alzheimer se ha descrito anteriormente.
2. Los factores que modificarían este índice de conversión a una enfermedad de

Alzheimer clínica son diversos. En general, todos estos «factores de predicción» son característicos de pacientes con enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, una peor memoria episódica, una mayor atrofia del hipocampo, hipometabolismo en las regiones temporal y parietal posteriores detectado con PET con fluorodesoxiglucosa, menos Ab en el LCR y la presencia de un alelo ε4 se relacionan con un índice de conversión a enfermedad de Alzheimer más alto.

3. En varios estudios en los que se ha utilizado la nueva PET con compuesto B de Pittsburgh (PiB), que permite la visualización *in vivo* de placas amiloides, se ha observado que, en aproximadamente el 60% de los pacientes con alteración cognitiva leve, la retención del trazador es mayor, lo que indica anatomía patológica de enfermedad de Alzheimer. Esta proporción coincide con los datos de autopsia y los datos longitudinales. Como era de esperar, en los pacientes con una alteración cognitiva leve y con retención elevada de PiB es mucho más probable la evolución clínica, lo que indica que el diagnóstico por la imagen en busca de placas amiloides puede tener en el futuro una función pronóstica muy importante en estos pacientes.

Diagnóstico

1. El diagnóstico se establece a partir de una base clínica y de varios criterios. Es necesario que los pacientes presenten síntomas cognitivos y que existan indicios objetivos de alteración de uno o más campos en función de la edad y el nivel educativo. Pero también es necesario que puedan realizar bien otras pruebas sobre la función cognitiva general y que no tengan dificultades importantes para realizar actividades de la vida diaria. Y lo que es más importante, no reunir las condiciones de un diagnóstico clínico de demencia.

2. Dependiendo de si la memoria está afectada y del número de campos cognitivos alterados, pueden establecerse subcategorías de alteración cognitiva leve.

Tratamiento

1. En varios ensayos clínicos se ha estudiado la función que desempeñan los inhibidores de la colinesterasa en estos pacientes. Los resultados han sido muy diversos y, como mucho, se ha observado un ligero retraso en la conversión o en otras medidas clínicas. Así, actualmente no hay consenso sobre el uso de estas sustancias.

2. Son necesarios más estudios para determinar el tratamiento apropiado; este grupo de pacientes pueden beneficiarse potencialmente de las nuevas intervenciones de modificación de la enfermedad que se están desarrollando para la enfermedad de Alzheimer clínica.

Demencia frontotemporal

Introducción

1. Numerosos síndromes clínicos se han asociado con el término demencia frontotemporal. La controversia sobre cómo agrupar estos distintos síndromes y si tal categorización se relaciona con la anatomía patológica subyacente es considerable. Tradicionalmente se han descrito tres síndromes clínicos:

a. Variante conductual de la demencia frontotemporal.

1) Se caracteriza principalmente por cambios en la personalidad y la conducta; se observan una serie de cambios conductuales, que van de la apatía a la desinhibición. Los pacientes pueden mostrar una conducta social inadecuada, como hacer gestos o comentarios de tipo sexual, hiperfagia, conducta de utilización y abulia. La ausencia de introspección y empatía son manifestaciones habituales.

2) Las pruebas neuropsicológicas sobre la función del lóbulo frontal son a menudo anómalas, sobre todo en cuanto a la atención y las funciones ejecutivas (con cierta conservación de la capacidad de almacenar los recuerdos y de la función visuoespacial), aunque puede que esto no sea así si la enfermedad afecta principalmente a las regiones orbitomediales de los lóbulos frontales (la mayor parte de pruebas frontales inmediatas evalúan la función de los lóbulos frontales dorsolaterales). Los resultados de las pruebas se caracterizan a menudo por una gran variabilidad, lo que refleja la alteración frontal subyacente.

3) En las primeras fases de la enfermedad puede observarse atrofia aislada del lóbulo frontal o frontotemporal derecha.

b. Afasia primaria progresiva (no fluida).

1) La afasia primaria progresiva se caracteriza inicialmente por una alteración selectiva del habla parecida a la afasia de Broca.

2) Los pacientes cometen errores parafásicos fonémicos y sufren una alteración de la producción y comprensión del significado basado en la sintaxis.

3) También pueden mostrar apraxia bucofacial (p. ej., «Muéstreme cómo soplaría una vela»).

4) La fluidez léxica está alterada (p. ej., «Cuántas palabras puede recordar que empiecen con la letra "F"»).

5) Otros campos cognitivos se conservan en cierta medida y habitualmente la atrofia se limita en las primeras fases a la región perisilviana temporal y frontal.

6) Formulaciones recientes han dividido la afasia progresiva primaria en las variantes agramática, semántica y logopédica. En algún estudio se ha indicado que la variante logopédica a menudo se relaciona principalmente con cambios patológicos en la enfermedad de Alzheimer que se reflejan en la autopsia.

c. Demencia semántica.

1) De esta forma se constata pérdida de la semántica o del significado vinculado a

las palabras y los objetos.

2) Los pacientes son anómicos y cometen frecuentes errores parafásicos semánticos, a menudo sólo son capaces de producir la categoría de superorden de un concepto (p. ej., «animal» en lugar de «jirafa»).

3) La fluidez por categorías (p. ej., «Cuántos animales puedes nombrar en 1 min»), la capacidad para definir palabras, así como la lectura y la escritura de palabras irregulares, pueden estar alteradas (p. ej., «dislexia superficial»).

4) Otros campos cognitivos permanecen relativamente intactos, y en las primeras fases de la enfermedad la atrofia a menudo se limita al lóbulo temporal anterior izquierdo e inferolateral.

5) También se ha descrito una variante temporal derecha asociada principalmente a cambios en la conducta.

2. A pesar de esta clasificación sindrómica, con el tiempo, aparecen características de estos tres tipos, lo que refleja una afectación más difusa de los lóbulos frontal y temporal. La enfermedad a menudo aparece en la quinta o sexta décadas de la vida y puede ser tan corriente como la enfermedad de Alzheimer en este grupo de edad. En algunos casos, en particular cuando es hereditaria, se observan rasgos de parkinsonismo y de enfermedad de las neuronas motoras. Se hace referencia a esta última como enfermedad de las neuronas motoras-demencia frontotemporal. También hay una superposición clínica y patológica considerables con el síndrome corticobasal y la parálisis supranuclear progresiva. Hay quien ha incluido estas enfermedades en el espectro de la demencia frontotemporal.

Fisiopatología

1. La anatomía patológica de la demencia frontotemporal es variada. Se ha utilizado la expresión «degeneración lobular frontotemporal» para definir el espectro de afecciones asociado al síndrome clínico de la demencia frontotemporal. Hay afectación de los lóbulos frontal y temporal anterior, con preservación relativa del occipital y de la región posterior de los lóbulos parietal y temporal. El hipocampo está menos afectado que las estructuras límbicas más anteriores (es decir, amígdala). Los ganglios basales y la sustancia negra también están afectados.

2. La anatomía patológica de la demencia frontotemporal es heterogénea; se han descrito más de 15 histologías distintas, incluidas aquellas con una anatomía patológica subyacente de enfermedad de Alzheimer a pesar de que el cuadro clínico sea de demencia frontotemporal.

3. En menos del 20% de los casos se observan inclusiones o cuerpos de Pick (de ahí el cambio de nombre, de enfermedad de Pick a demencia frontotemporal).

4. Algunos han dividido las distintas expresiones patológicas de la demencia frontotemporal en taupatías, proteinopatías TDP-43 y otras. Las taupatías y las proteinopatías TDP-43 suman aproximadamente el 90% de los casos de demencia

frontotemporal.

5. Las taupatías están asociadas a la acumulación de la proteína t asociada a los microtúbulos. En este grupo se incluyen la enfermedad de Pick, la degeneración corticobasal y la parálisis supranuclear progresiva.
6. Antes de descubrirse la TDP-43, para referirse a la mayoría de estos casos se hablaba de demencias sin histopatología característica. Los distintos subtipos están asociados, al parecer, a demencia semántica, afasia progresiva no fluida y enfermedades de las neuronas motoras.
7. A menudo la enfermedad es esporádica, aunque una minoría considerable de casos son hereditarios. Se han asociado cuatro genes a demencia frontotemporal. Uno se refiere al gen de t del cromosoma 17 y está asociado a parkinsonismo. Recientemente también se ha constatado que la mutación del gen cercano progranulina está asociada a demencia frontotemporal. Una causa menos corriente se refiere a mutaciones en el gen de la proteína cargada del cuerpo multivesicular 2B y en el gen de la proteína que contiene valosina. Se ha observado ligamiento en el cromosoma 9p en varias familias con el fenotipo de enfermedad de las neuronas motoras-demencia frontotemporal.

Pronóstico

1. Se calcula que después del diagnóstico la esperanza de vida es de 3 a 10 años.
2. La existencia simultánea de una enfermedad extrapiramidal o de las neuronas motoras puede ser un factor importante a la hora de realizar el pronóstico (deterioro más rápido).
3. Hay algunos casos de pacientes con la variante conductual en los que se carece de indicios de disfunción ejecutiva en quienes la evolución de la enfermedad es, al parecer, muy lenta (no está claro si estos casos reflejan verdaderamente un proceso neurodegenerativo).

Diagnóstico

1. El diagnóstico es clínico, con una sensibilidad y especificidad relativamente elevadas, aunque se carece de ensayos de cohortes que traten esta cuestión.
2. La conservación relativa de la capacidad de almacenar los recuerdos puede ayudar a diferenciar la demencia frontotemporal de la enfermedad de Alzheimer.
3. La neuroimagen con RM o TC puede mostrar atrofia focal.
4. También se ha demostrado la utilidad de la PET/SPECT para diferenciar entre demencia frontotemporal y enfermedad de Alzheimer; ambas técnicas muestran hipoperfusión/hipometabolismo bifrontal y bitemporal en la variante conductual.

Tratamiento

1. Hay algunos indicios de que la concentración de serotonina puede ser baja en la demencia frontotemporal y de que el tratamiento con ISRS mejora en algunos casos los síntomas conductuales (tabla 14-2).
2. Los neurolépticos atípicos también pueden ser necesarios en manifestaciones conductuales más graves (tabla 14-6).
3. La conservación del sistema colinérgico en la demencia frontotemporal es probablemente el motivo de que la utilidad de los inhibidores de la acetilcolinesterasa no esté clara.
4. Al igual que con otras demencias, el objetivo deberían ser los síntomas cognitivos y convendría realizar ensayos con varias sustancias.

Demencia con cuerpos de Lewy

Introducción

1. La demencia con cuerpos de Lewy es la segunda forma más corriente de demencia neurodegenerativa después de la enfermedad de Alzheimer. Se observa afección de cuerpos de Lewy en hasta un 35% de los casos de demencia.
2. Se caracteriza por fluctuaciones en la cognición, alucinaciones visuales y semiología extrapiramidal leve. Las alucinaciones tienden a ser bien formadas y a menudo se refieren a personas o animales. Los pacientes presentan distintos grados de alteración como resultado de las alucinaciones.
3. La cognición tiende a ser el aspecto más alterado en el ámbito de la función ejecutiva, la atención, la velocidad de procesamiento y las capacidades visuoespaciales.
4. La memoria está alterada en el nivel de la codificación y la recuperación, pero en general en menor grado que en la enfermedad de Alzheimer.
5. Son relativamente frecuentes la depresión y el trastorno de la conducta durante el sueño REM. Este último, incluso sin síntomas cognitivos o extrapiramidales, puede pronosticar aparición de demencia con cuerpos de Lewy o de enfermedad de Parkinson.
6. La agudización acusada de los signos extrapiramidales con los neurolépticos y el parkinsonismo persistente tras su retirada indica demencia con cuerpos de Lewy en los pacientes con demencia.
7. La superposición clínica con demencia asociada a enfermedad de Parkinson es considerable, y distinguir una forma de otra es a menudo arbitrario.

Fisiopatología

1. En la autopsia de estos pacientes se observan cuerpos corticales de Lewy (inclusiones neuronales esféricas, intracitoplasmáticas y eosinófilas que contienen las proteínas α-

sinucleína y ubiquitina) y de neuritis de Lewy (inclusiones de α-sinucleína en las prolongaciones neuronales) y probablemente contribuyen a la demencia. La afectación fuera del tronco encefálico predomina sobre todo en la corteza temporal y las estructuras límbicas.

2. La afección de cuerpos de Lewy en la sustancia negra, el *locus caeruleus* y el núcleo basal también puede producir algunos síntomas cognitivos de demencia con cuerpos de Lewy.

3. Además, la anatomía patológica de Alzheimer es un hallazgo corriente en estos pacientes, y se calcula que un 60% o más cumplen criterios histológicos de enfermedad de Alzheimer. No obstante, la proporción de placas neuríticas y de ovillos neurofibrilares es, al parecer, considerablemente menor.

4. La presencia de un alelo ε4 de apolipoproteína puede ser un factor de riesgo de demencia con cuerpos de Lewy, y su prevalencia es mayor en pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia a diferencia de aquellos con enfermedad de Parkinson sin demencia.

Pronóstico

La evolución es parecida (si no más rápida) a la de la enfermedad de Alzheimer, con una supervivencia de 2 a 12 años.

Diagnóstico

1. El diagnóstico se basa en las características clínicas mencionadas anteriormente. Presentar dos de tres de las características principales (fluctuaciones, alucinaciones visuales y parkinsonimo leve) se considera demencia con cuerpos de Lewy «probable».

2. Las fluctuaciones son notablemente difíciles de cuantificar y la fiabilidad entre evaluadores es, en general, escasa. Presentar tres o más de las siguientes características respalda de manera razonable la sensibilidad y especificidad para un diagnóstico de demencia con cuerpos de Lewy: *1)* exceso de somnolencia diurna, *2)* dormir durante el día durante 2 h o más, *3)* mirada ausente durante períodos prolongados, y *4)* períodos de habla desorganizada, ilógica o incoherente.

3. Un perfil cognitivo que consiste en alteración de las capacidades visuoespaciales y la atención en el contexto de una memoria y capacidad para nombrar las cosas relativamente preservadas distingue con una precisión razonable a los pacientes con demencia con cuerpos de Lewy de aquellos con enfermedad de Alzheimer.

4. Por definición, las manifestaciones parkinsonianas no deberían preceder el inicio de la demencia en más de 12 meses.

5. Debería llevarse a cabo un estudio de diagnóstico por la imagen para descartar la contribución de otros procesos, como los ictus.

6. El diagnóstico por la imagen con PET y SPECT puede revelar hipoperfusión/hipometabolismo occipital, que puede servir para diferenciar la demencia con cuerpos de Lewy de la enfermedad de Alzheimer.

Tratamiento

La demencia con cuerpos de Lewy es difícil de tratar y requiere un buen equilibrio para mejorar síntomas motores sin agudizar la confusión y las alucinaciones.

1. Síntomas no motores: es razonable realizar un ensayo con L-dopa o agonistas dopaminérgicos (tabla 14-3), aunque estos pueden aumentar las alucinaciones y la confusión.
2. Depresión: el tratamiento con ISRS o buproprión (tabla 14-2) puede ser eficaz. En los casos que no responden al tratamiento, debería considerarse la terapia electroconvulsiva (TEC).
3. Psicosis: deberían administrarse neurolépticos atípicos, como quetiapina, olanzapina o clozapina (tabla 14-6) porque hay menos probabilidades de que se agudicen los síntomas extrapiramidales que con los neurolépticos típicos. La clozapina es el que tiene menos probabilidades de hacerlo pero, dado su perfil de efectos secundarios, probablemente debería reservarse por si fracasa el tratamiento con otro neuroléptico atípico. Todas estas sustancias pueden empeorar la fatiga y la confusión. En general, estos fármacos deberían utilizarse con mucha prudencia, ya que la sensibilidad a los neurolépticos es habitual en la demencia con cuerpos de Lewy y, como se ha explicado anteriormente, todas estas sustancias pueden aumentar la mortalidad en la población anciana.
4. Cognición: los inhibidores de la colinesterasa pueden mejorar la atención y la velocidad de procesado, así como las alucinaciones y los síntomas conductuales (v. tabla 14-4). La rivastigmina es el inhibidor que se ha estudiado con más rigor, pero es probable que los demás inhibidores de la colinesterasa tengan una eficacia parecida. Consistente con el mayor déficit colinérgico en la demencia con cuerpos de Lewy que en la enfermedad de Alzheimer, hay quien ha sugerido un mayor efecto terapéutico favorable en la primera. En teoría, aumentar la concentración de acetilcolina puede empeorar los síntomas extrapiramidales, pero no se ha demostrado que esto sea problemático.

Enfermedad de Huntington

Introducción

1. La enfermedad de Huntington (v. también cap. 13) es un trastorno autosómico dominante totalmente penetrante y causante de un deterioro cognitivo progresivo, de alteraciones motoras extrapiramidales acusadas y de síntomas psiquiátricos.

2. La alteración del funcionamiento ejecutivo y de la atención son habituales.
3. También es frecuente observar déficits visuoespaciales.
4. Los síntomas cognitivos pueden preceder los síntomas motores.
5. La pérdida del control motor voluntario y la aparición de corea (movimientos involuntarios rápidos en las diversas articulaciones) y otros síntomas extrapiramidales constituyen las características distintivas de la enfermedad.
6. La depresión es la manifestación psiquiátrica más corriente, pero también puede haber apatía, manía, ansiedad y pensamiento delirante.
7. Los pacientes tienden a presentar síntomas hacia mitad de la vida, pero se ha visto que el inicio puede establecerse entre la primera infancia y el final de la vida.
8. La enfermedad es muy infrecuente y aparece en 5-10 de cada 100 000 habitantes.

Fisiopatología

1. La enfermedad de Huntington se debe a una mutación en un gen del cromosoma 4 que codifica la proteína de Huntington.
2. La enfermedad aparece cuando una repetición del trinucleótido CAG se expande a más de 39 repeticiones (36-39 repeticiones se considera indeterminada).
3. Un número elevado de repeticiones se asocia a una edad de inicio anterior.
4. Puesto que es más probable que la expansión tenga lugar en la espermatogénesis, los casos de inicio precoz tienden a ser de transmisión paterna.
5. La degeneración tiene lugar sobre todo en el estriado, pero también se observa pérdida neuronal en la corteza y otros núcleos grises profundos.
6. Los productos proteolíticos de la proteína de Huntington que contienen repeticiones de poliglutamina quedan atrapados en núcleos celulares y pueden interferir en la regulación celular.

Pronóstico

1. La enfermedad de Huntington lleva inevitablemente a la muerte, normalmente entre 15 y 25 años después del cuadro clínico inicial.
2. La muerte suele deberse a complicaciones clínicas.
3. El índice de suicidio es relativamente elevado.

Diagnóstico

1. Debería considerarse el diagnóstico de esta enfermedad en cualquier paciente con corea, en particular si al mismo tiempo se observa deterioro cognitivo o síntomas psiquiátricos.

2. Los antecedentes familiares hacen más evidente el diagnóstico, y las pruebas genéticas pueden confirmarlo.
3. Las pruebas genéticas anteriores a los síntomas son controvertidas y deberían comprender asesoramiento genético.
4. A menudo, la RM manifiesta una atrofia considerable del caudado en una fase más tardía de la enfermedad, pero al principio éste puede aparecer con un aspecto normal.

Tratamiento

1. Actualmente no hay ningún tratamiento que enlentezca el curso de la enfermedad.
2. Los síntomas psiquiátricos y cognitivos deberían tratarse sintomáticamente.
3. La corea puede responder a neurolépticos

Síndrome corticobasal

Introducción

1. El síndrome corticobasal (o degeneración corticobasal) se caracteriza por un trastorno motor extrapiramidal, asimétrico y progresivo con deterioro cognitivo atribuible a disfunción de los lóbulos frontal y parietal.
2. Predomina un parkinsonismo rígido-acinético asimétrico o distonía (habitualmente de la extremidad superior).
3. Otras características corrientes son apraxia grave (ideomotora, cinética de las extremidades y de apertura palpebral), pérdida de la sensibilidad cortical y el fenómeno de la extremidad ajena (la extremidad «va por su cuenta»; hasta el 50% de los pacientes lo manifiestan).
4. También pueden observarse apraxia bucofacial, disartria, mioclonía refleja, parálisis supranuclear de la mirada (horizontal en contraposición a la vertical, que permite diferenciarla de la parálisis supranuclear progresiva) e inestabilidad postural.
5. La demencia es corriente en el cuadro clínico, con disfunción ejecutiva y apraxia. También puede observarse lentitud en el habla, afasia no fluida y anartria. En algunos casos, predominan los síntomas lingüísticos y algunos de estos pacientes reciben un diagnóstico de afasia primaria progresiva.
6. Normalmente la capacidad de almacenar los recuerdos se mantiene, aunque es corriente observar alteración en la codificación y la recuperación.
7. La depresión y la apatía son manifestaciones neuropsiquiátricas habituales.
8. El inicio de la enfermedad suele tener lugar en la sexta década de la vida, si bien según los informes el paciente más joven tenía 45 años en el momento de aparición.

Fisiopatología

1. La atrofia importante de los lóbulos frontal y parietal es una de las características distintivas de la enfermedad, que suele ser relativamente simétrica cuando el paciente muere.
2. También se observa degeneración de la porción compacta de la sustancia negra.
3. Se ha llamado *degeneración* corticobasal a la patología del síndrome corticobasal para destacar que este tipo de afección está asociado no sólo al síndrome corticobasal, sino también a otros síndromes clínicos, entre los cuales figuran fenotipos de demencia frontotemporal. La superposición genética, patológica y clínica entre estas enfermedades es compleja. Hay información sobre una familia con algunos miembros en quienes se sospechaba demencia frontotemporal y otros con degeneración corticobasal. Algunos informes de autopsia indican que una parte considerable de los pacientes con este fenotipo clínico presentan una enfermedad de Alzheimer subyacente.

Pronóstico

La enfermedad evoluciona hasta la muerte en 5 a 10 años.

Diagnóstico

1. El diagnóstico es difícil y se establece a partir de una base clínica, además de con otros estudios complementarios.
2. La RM y la TC pueden ser normales en las primeras fases de la enfermedad, pero en la mayoría de los pacientes se observa atrofia asimétrica de las regiones frontal y parietal posteriores. A medida que la enfermedad avanza, la atrofia se hace más simétrica.
3. El diagnóstico por la imagen con PET/SPECT muestra disminución del flujo sanguíneo cerebral/metabolismo de la glucosa en las regiones con atrofia en la RM, así como en las zonas corticales frontomedial y temporal. La reducción bilateral de la absorción de fluorodopa 18 en el putamen y el caudado también es compatible con el diagnóstico.

Tratamiento

1. El tratamiento de la disfunción motora es difícil.
2. Un número reducido de pacientes muestra cierta mejoría con carbidopa/levodopa.
3. La mioclonía puede responder al clonazepam.
4. Se puede considerar la toxina botulínica para la distonía dolorosa.
5. El tratamiento de los síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos debería ser sintomático.
6. Los médicos deberían ser conscientes de que los neurolépticos «típicos» pueden

empeorar los síntomas extrapiramidales.

DEMENCIAS NO NEURODEGENERATIVAS

Demencia vascular

Introducción

1. La demencia vascular es una enfermedad heterogénea compuesta por múltiples etiologías, entre las cuales destacan la leucoaraiosis, los infartos de los vasos pequeños, los ictus corticales múltiples o un solo ictus en un sitio estratégico.
2. Como resultado de la heterogeneidad en la etiología, también se produce heterogeneidad clínica. Los infartos lacunares múltiples o una enfermedad considerable de la sustancia blanca (la así denominada «enfermedad de Biswanger») producen apatía, alteración de la red frontal y signos corticomedulares y bulbares. Los ictus de los vasos grandes causan síndromes específicos en el sitio de la lesión, como afasia, agnosia, etc.
3. La demencia vascular es el segundo o tercer tipo más corriente de demencia (las estimaciones varían entre aproximadamente un 10% y más del 33%).
4. La prevalencia de anatomía patológica de Alzheimer coexistente (en más del 50% de los casos diagnosticados con demencia vascular) y el hecho de que los episodios vasculares adelanten al parecer el inicio de la enfermedad de Alzheimer clínica complican los cálculos sobre la prevalencia real de demencia vascular.

Fisiopatoiogía

1. Se considera que los factores de riesgo de demencia vascular son los mismos que los del ictus.
2. La leucoaraiosis viene marcada por cambios en la señal de la sustancia blanca en la RM o la TC y está asociada histológicamente a la pérdida de axones y a la desmielinización.
3. El envejecimiento, la hipertensión, la diabetes y la arterioesclerosis producen estrechamiento y tortuosidad de los vasos profundos de la sustancia blanca. Este estrechamiento produce probablemente escasa reserva vascular y leucoaraiosis en el contexto de la hipoperfusión episódica. Se cree que la alteración de la sustancia blanca provoca desconexión funcional entre las estructuras de sustancia gris.
4. La isquemia de las estructuras grises profundas también puede contribuir a la disfunción cognitiva.
5. Los infartos corticales causan alteración directa de la función o funciones cognitivas favorecidas por estas áreas de la corteza.

Pronóstico

1. El curso suele ser variable. El tiempo promedio de vida después del diagnóstico es de unos 4 años.
2. Las causas de la muerte son complicaciones de la demencia, ictus e infartos de miocardio.

Diagnóstico

1. Tal como determinan los criterios del National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neuroscienses (NINDS-AIREN), la demencia vascular probable requiere un deterioro cognitivo en la memoria y al menos en otros dos campos que interfiera en las actividades de la vida diaria del paciente.
2. El curso temporal debería indicar una causa vascular que incluya el inicio dentro del período de 3 meses después del ictus, un inicio repentino y/o un curso escalonado.
3. El diagnóstico por neuroimagen tiene que corroborar el diagnóstico, con indicios de ictus corticales, ictus subcorticales o enfermedad extensa de la sustancia blanca en los sitios apropiados.
4. Existen otros criterios diagnósticos, pero la mayor parte han mostrado una especificidad relativamente alta y una sensibilidad reducida.
5. El uso de la puntuación de la Escala de isquemia de Hachinski puede aumentar la sensibilidad, pero es menos útil para diferenciar entre demencia vascular y demencia mixta.

Tratamiento

1. Las medidas preventivas pueden desempeñar un papel importante a la hora de lentificar el curso de la enfermedad, pero no hay estudios definitivos que hayan demostrado la existencia de una intervención con un efecto favorable específico en la demencia vascular.
2. Puesto que la hipertensión es un factor de riesgo tanto para el ictus como para la demencia vascular, el objetivo debería ser un control apropiado; se ha observado que disminuir la tensión arterial es beneficioso para evitar la demencia en general.
3. También deberían contemplarse otros factores de riesgo de ictus, como el tabaquismo, la hiperlipidemia y la diabetes, ya que es probable que estén asociados a demencia vascular.
4. La importancia de reducir el riesgo es aún más destacada, ya que el ictus puede adelantar el inicio de la enfermedad de Alzheimer clínica.
5. Se ha demostrado que la administración de inhibidores de la colinesterasa (v. tabla 14-

4) en pacientes con demencia vascular o demencia mixta tiene un ligero efecto favorable en la cognición.

6. Se ha observado un efecto parecido con memantina (v. «Trastornos de la memoria» en el apartado de «Tratamiento»).
7. Dado el índice elevado de depresión después de un ictus, es razonable realizar un ensayo con un antidepresivo (tabla 14-2) si existe cualquier sospecha de un componente del estado de ánimo.
8. Puesto que la alteración de la red frontal (p. ej., ejecutiva) es una observación neuropsiquiátrica corriente, debería considerarse el tratamiento sintomático como se ha señalado antes.

Hidrocefalia normotensiva

Introducción

1. La hidrocefalia normotensiva se caracteriza por la tríada clínica de demencia, alteración de la mirada e incontinencia urinaria.
2. Las observaciones relativas a la mirada y a la cognición aparecen en las primeras fases de la enfermedad, mientras que la incontinencia tiende a ser posterior.
3. La demencia se caracteriza por alteración de la atención, la concentración y el funcionamiento ejecutivo.
4. La apatía puede ser una de las principales caracerísticas.
5. La hidrocefalia normotensiva es más prevalente en la sexta y séptima décadas de la vida, pero puede observarse a cualquier edad.
6. En general, la prevalencia no está bien establecida, pero puede representar un 1% de todos los pacientes con demencia.

Fisiopatología

1. En la hidrocefalia normotensiva tiene lugar un desajuste entre la producción de LCR y su absorción. Habitualmente se cree que se debe a una absorción insuficiente a través de las granulaciones y las vellosidades aracnoideas.
2. La mayor parte de los casos son idiopáticos, pero muchos se deben a episodios previos de hemorragia subaracnoidea, meningitis, traumatismo o hiperproteinorraquia.
3. Aunque la presión intracraneal es «normal» por definición, se cree que las elevaciones transitorias de la presión se deben a la hipertrofia ventricular. Las astas frontales son a menudo desproporcionadamente grandes, lo que afecta a las fibras motoras de los miembros inferiores y de los esfínteres, que se localizan en esta región. La compresión de la sustancia blanca frontal probablemente también explica el daño cognitivo.

Pronóstico

1. Si no se trata, hay riesgo de que evolucione a una situación abúlica/acinética.
2. La respuesta a la derivación ventricular es variable, pero los pacientes con dificultades aisladas en la marcha o con un período menor de demencia al parecer tienen mayores probabilidades de responder bien.
3. Más de 2 años de demencia, la presencia de una enfermedad cerebrovascular considerable y los síntomas cognitivos corticales pronostican una peor respuesta.

Diagnóstico

1. El diagnóstico puede ser difícil. Es necesario establecer el contexto clínico apropiado y los indicios de hidrocefalia en la TC o la RM.
2. Diferenciar entre una hidrocefalia normotensiva y una hidrocefalia *ex vacuo* (es decir, atrofia como se observa en la enfermedad de Alzheimer o en una enfermedad cerebrovascular) no es fácil, pero algunas observaciones radiológicas son útiles, como una atrofia cortical menos prominente en la hidrocefalia con presión normal, un aumento de tamaño desproporcionado de las astas frontales e inferiores y un flujo de LCR predominante en el acueducto de Silvio en la RM.
3. Determinar la distensibilidad cerebral con inyecciones lumbares puede ser otra forma de establecer el diagnóstico.
4. También se ha recurrido a la cisternografía con radioisótopos, pero es relativamente insensible e inespecífica.
5. Un enfoque más tradicional es la punción lumbar de gran volumen (30 ml de LCR), que puede producir una mejoría transitoria de la cognición y la marcha, pero son frecuentes los resultados falsos negativos.
6. El drenaje lumbar temporal constituye en ocasiones la mejor prueba para obtener el posible efecto favorable de la derivación, pero su especificidad y su sensibilidad siguen siendo limitadas; el efecto de la derivación en sí mismo establece en última instancia el diagnóstico.

Tratamiento

1. El tratamiento quirúrgico suele ser la colocación de una comunicación ventriculoperitoneal.
2. Las dificultades en la atención, la apatía y el funcionamiento ejecutivo pueden tratarse de forma sintomática, como se ha mencionado anteriormente.

DEMENCIA DEBIDA A PROCESOS INFECCIOSOS

Demencia por síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Introducción

1. La demencia asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se debe a una primoinfección del VIH y debería diferenciarse de la alteración cognitiva resultado de infecciones oportunistas.
2. Se ha observado que el deterioro cognitivo tiene lugar a lo largo de 6 meses o más.
3. La demencia se caracteriza por ser del «tipo subcortical», que afecta a la atención/concentración, y causa enlentecimiento psicomotor y pérdida de la memoria en lo referente a la codificación y la recuperación.
4. La depresión y/o la apatía pueden ser importantes.
5. A medida que la enfermedad avanza, los pacientes se vuelven más retraídos y a menudo presentan mutismo en las últimas fases.
6. Desde la introducción de los tratamientos con antirretrovíricos de gran actividad (HAART, *highly active antiretroviral therapy),* el porcentaje de pacientes con el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida) que sufren demencia se ha colocado por debajo del 10%.
7. La demencia constituye el motivo principal de consulta en el sida sólo de forma excepcional.

Fisiopatología

1. En diversas poblaciones, una viremia cerebral alta se relaciona con aparición de demencia, pero ésta no es necesariamente alta en cualquier sujeto.
2. Los macrófagos plurinucleados y la leucoencefalopatía son signos anatomopatológicos. Las estructuras subcorticales grises también están afectadas.
3. A medida que la enfermedad avanza, puede aparecer atrofia cortical de los lóbulos frontal y temporal.
4. Es poco probable que una de las principales causas de disfunción neuronal o defunción sea la infección directa de las neuronas, sino más bien los efectos ambientales locales (tóxicos).
5. La apoptosis neuronal puede acelerarse en el sida.
6. El efecto favorable y protector del tratamiento del VIH que penetra escasamente en el SNC indica que la fisiopatología de la demencia empieza por vía sistémica.

Pronóstico

1. Sin tratamiento, la esperanza de vida desde el diagnóstico es de aproximadamente 6 meses.
2. Con el tratamiento con antirretrovíricos, este período puede alargarse y en algunos casos la evolución de la enfermedad es muy lenta.

Diagnóstico

1. El diagnóstico se establece a partir de las observaciones clínicas realizadas en pacientes infectados por el VIH.
2. Debería hacerse la prueba del sida a pacientes con el perfil cognitivo apropiado, en particular a pacientes jóvenes o con factores de riesgo de infección por el VIH.
3. Las observaciones neurológicas focales indican infección oportunista del SNC.
4. La RM es importante para ayudar a descartar infecciones oportunistas como toxoplasmosis y leucoencefalopatía multifocal progresiva, así como el linfoma primario del SNC.
5. En pacientes con demencia asociada a VIH sin infecciones oportunistas, la RM puede mostrar aumento impreciso de la señal de sustancia blanca en imágenes ponderadas en T_2 y atrofia cerebral difusa.
6. Con PET se ha observado hipermetabolismo subcortical en las fases iniciales e hipometabolismo cortical/subcortical en fases tardías.
7. En estudios preliminares se ha demostrado un aumento de la sensibilidad en la espectrometría por RM comparado con la RM convencional.
8. Debería analizarse el LCR para descartar meningitis criptocócica, citomegalovirus y neurosífilis. Los marcadores biológicos del LCR (incluida la viremia) pueden ser útiles.

Tratamiento

1. El objetivo del tratamiento debería ser reducir la viremia plasmática.
2. Debería recurrirse al tratamiento HAART hasta el final.
3. No está claro qué combinaciones de antirretrovíricos en particular son más eficaces para el tratamiento de la demencia.
4. Los análogos nucleósidos penetran la barrera hematoencefálica con mayor eficacia que otros antirretrovíricos.
5. La zidovudina es el fármaco estudiado con mayor rigor y produce mejoría cognitiva.
6. La selegilina puede tener un efecto neuroprotector en estos pacientes.
7. Debería proseguirse con el tratamiento sintomático de la disfunción cognitiva.

Neurosífilis

Introducción

1. La sífilis es una enfermedad de transmisión sexual causada por *Treponema pallidum*.
2. La sífilis terciaria aparece en el 30% de los pacientes no tratados y puede producir demencia.
3. La sífilis meningovascular (que habitualmente aparece entre 2 y 10 años después de infectarse) puede producir demencia e ictus mediante la oclusión arterítica de los vasos sanguíneos.
4. La parálisis general es una encefalitis crónica leve que a menudo aparece al cabo de entre 15 y 30 años de la infección inicial y produce un lento deterioro intelectual.
5. Pueden observarse casi todos los síntomas neuropsiquiátricos, incluidos psicosis, grandiosidad, manía y depresión.
6. Una minoría considerable (20-40%) presenta sólo demencia. Son características habituales la escasa atención y memoria (según la alteración de la codificación y recuperación).
7. Pueden aparecer disminución de la fluidez normal y anomia.
8. La parálisis seudobulbar puede ser otra característica importante.
9. A menudo hay signos y síntomas de otras manifestaciones de sífilis terciaria, como tabes dorsal, pupilas de Argyll-Robertson y atrofia óptica.

Fisiopatología

1. Se cree que la parálisis general se debe a una infección directa del SNC.
2. La atrofia es más acusada en las cortezas frontal y temporal.
3. La organización cortical es alterada por la pérdida neuronal y la proliferación de astrocitos y microglia.
4. Pueden observarse infiltrados inflamatorios alrededor de los vasos sanguíneos.
5. La enfermedad tiende a ser más agresiva en pacientes infectados por el VIH, supuestamente a causa de la alteración del sistema inmunitario.

Pronóstico

1. Aproximadamente la mitad de los pacientes mejorarán con el tratamiento.
2. Otra evolución posible en quienes no mejoran es que la enfermedad no siga avanzando.

Diagnóstico

1. Debería someterse a pruebas serológicas a cualquier paciente con signos o síntomas

sospechosos de este diagnóstico.

2. La serología de reagina plasmática rápida (RPR) proporciona un método de detección inicial, pero se relaciona con resultados falsos positivos (los resultados falsos negativos son menos habituales).

3. Para confirmar el diagnóstico, una prueba positiva debería seguirse de una prueba serológica, como la prueba de anticuerpo fluorescente de treponema (FTA, *fluorescent treponema antibody*).

4. Si se sospecha sífilis terciaria, debería obtenerse LCR.

5. Es esperable encontrar hiperproteinorraquia, pleocitosis y una prueba VDRL *(venereal disease research laboratory)* positiva, aunque si existe como mínimo una de estas características debería proseguirse con el tratamiento.

Tratamiento

1. El tratamiento de elección es la penicilina G i.v., 4 millones UI cada 4 h durante 10 días.

2. Para los pacientes con alergia a la penicilina, la alternativa pueden ser la amoxicilina, la doxiciclina y la ceftriaxona, aunque de eficacia menos conocida.

3. Debería analizarse el LCR cada 3-6 meses para confirmar la normalización gradual de la proteinorraquia y la desaparición de la pleocitosis, así como a la desaparición o reducción estable en la valoración en la prueba VDRL.

4. Dado el índice elevado de fracaso del tratamiento en pacientes infectados por el VIH, se ha recomendado un tratamiento complementario con penicilina i.m. semanal durante 3 semanas o 200 mg 2 veces/día de doxiciclina durante 30 días tras el tratamiento inicial. Se requieren más estudios sobre las medidas profilácticas en pacientes infectados por el VIH. Deberían controlarse cuidadosamente por si tiene lugar alguna recaída al cabo de 2 años de tratamiento.

Enfermedades priónicas

Introducción

1. Estos trastornos son un conjunto de enfermedades neurodegenerativas causadas por una acumulación anómala de proteína priónica.

2. Pueden aparecer esporádicamente, como en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (85% de los casos) o ser hereditarias, como el insomnio familiar mortal, el síndrome de Gerst-mann-Straüssler-Scheinker y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria.

3. En un porcentaje reducido de casos, la enfermedad se ha adquirido de forma yatrógena a partir de un *pool* de somatotropina humana, por trasplantes de córnea y por equipo quirúrgico mal esterilizado.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

1. La tríada clínica clásica es demencia, mioclonía y ataxia.
2. A menudo, una demencia de evolución rápida precede al inicio de alteraciones piramidales, extrapiramidales y cerebelosas.
3. Existen variantes con alteraciones visuales más importantes (variante de Heidenhain) y ataxia (variante de Brownell-Oppenheimer).
4. La enfermedad suele aparecer entre la quinta y la séptima décadas de la vida y tiene una incidencia anual inferior a 1 por millón de habitantes.

Nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

1. La nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se ha observado principalmente en el Reino Unido y se cree que es la forma de transmisión humana de la encefalopatía espongiforme bovina (enfermedad de las vacas locas).
2. Su evolución es más indolente que la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica y se caracteriza por un mayor predominio de síntomas neuropsiquiátricos y sensitivos tempranos.
3. La edad promedio de inicio se sitúa en la segunda década de la vida y el caso conocido más joven apareció a los 12 años de edad.

Síndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker

1. Se trata de una enfermedad hereditaria con predominio de ataxia espinocerebelosa y disminución de los reflejos.
2. La presencia de demencia, de enfermedad de las neuronas motoras y de enfermedad extrapiramidal es variable.
3. Los pacientes suelen acudir al médico a partir de los 30 años.

Insomnio familiar mortal

1. Esta enfermedad priónica se caracteriza por insomnio grave, falta de autonomía y ataxia.
2. Pueden observarse signos extrapiramidales y piramidales, y la demencia es menos importante.

Fisiopatología

1. Los priones que causan enfermedades son isoformas anómalas de la proteína priónica humana que hacen que la forma normal se pliegue y se convierta en la isoforma anómala, lo que lleva a la acumulación de la proteína alterada.

2. Los distintos síndromes clínicos son un reflejo de las diferencias en la localización y la forma de la histopatología.
3. En la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica se observan cambios espongiformes, gliosis y pérdida neuronal en la sustancia gris. A diferencia de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica, en el síndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker hay numerosas placas de proteína amiloide.
4. Las densas placas de proteína priónica rodeadas de un halo de cambios espongiformes (placas floridas) son exclusivas de la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.
5. El insomnio familiar mortal muestra pocos cambios espongiformes, pero se caracteriza por la gliosis del tálamo, los núcleos olivares inferiores y el cerebelo.

Pronóstico

1. La mediana y la media de supervivencia de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica es de 4 y 7 meses, respectivamente (hasta un 90% de los pacientes muere en el primer año).
2. La nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob tiene un curso en cierto modo más largo, con una mediana de supervivencia de 14,5 meses.
3. El curso del síndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker puede ser de hasta 10 años.

Diagnóstico

1. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.
- **a.** El diagnóstico se establece a partir de las observaciones clínicas.
- **b.** En una o dos terceras partes de los pacientes se constata el EEG característico de ondas escarpadas periódicas y trifásicas generalizadas de 1 Hz a 2 Hz.
- **c.** La RM también es útil, sobre todo con recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR, *fluid-attenuated inversion recovery)* y diagnóstico con imágenes ponderadas en difusión.
- **d.** Se ha descrito la presencia de hiperintensidades en la corteza, los ganglios basales, el tálamo y el cerebelo.
- **e.** En el contexto clínico apropiado, la proteína 14-3-3 detectada en el LCR tiene una sensibilidad y especificidad elevadas para el diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.
- **f.** La biopsia o autopsia cerebral es definitiva.

2. Nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.
- **a.** Los criterios diagnósticos son relativamente sensibles.
- **b.** Los casos probables requieren por lo menos 6 meses de un trastorno psiquiátrico

progresivo y por lo menos cuatro de cinco síntomas clínicos entre los siguientes: ataxia, demencia, trastorno del movimiento extrapiramidal, disestesias persistentes y síntomas psiquiátricos tempranos.

c. El EEG no debería mostrar el patrón clásico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica.

d. La RM debería ser compatible con el diagnóstico. Las imágenes ponderadas en T_2, la técnica FLAIR y las imágenes ponderadas en difusión pueden mostrar un aumento de la señal en los núcleos talámicos pulvinar y/o dorsomedial.

e. La biopsia de las amígdalas es muy prometedora en la detección de la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

3. Síndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker e insomnio familiar mortal.

a. El síndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker y el insomnio familiar mortal pueden diagnosticarse clínicamente prestando atención a los antecedentes familiares.

b. Las observaciones de la RM son a menudo normales en el insomnio familiar mortal, pero la PET puede mostrar hipometabolismo talámico y del cuerpo calloso.

c. También puede proseguirse con el genotipado.

Tratamiento

1. Actualmente no existe ningún tratamiento.

2. Puede indicarse tratamiento sintomático, pero son pocos los datos que corroboran la eficacia de alguna sustancia en particular.

ESTADOS DE CARENCIAS VITAMÍNICAS/TOXINAS

Carencia de vitamina B_{12}

Introducción

1. La carencia de vitamina B_{12} puede producir síntomas cognitivos y psiquiátricos. Los síntomas pueden ir desde una leve alteración de la memoria a una demencia grave y síntomas neuropsiquiátricos.
2. La mielopatía (degeneración combinada subaguda de la médula espinal) y la neuropatía periférica de las fibras gruesas también son alteraciones corrientes del sistema nervioso.
3. La manifestación hematológica de la carencia de vitamina B_{12} (anemia macrocítica con los núcleos de los neutrófilos hipersegmentados) no está siempre presente en el contexto de los síntomas neurológicos.
4. La epidemiología no está bien determinada, pero algunos estudios han mostrado que un 15% de los ancianos presenta esta carencia.
5. Se cree que la prevalencia es elevada en pacientes infectados con el VIH y con sida, así como en poblaciones desnutridas y en vegetarianos estrictos.

Fisiopatología

1. La causa más corriente de carencia de vitamina B_{12} es la anemia perniciosa.
2. Otras etiologías posibles son carencias nutricionales, resección gástrica (pérdida del factor intrínseco) o enfermedad del íleon (porción del intestino en la que tiene lugar la absorción).
3. La vitamina B_{12} es un cofactor en las reacciones enzimáticas, la conversión de la homocisteína a metionina y la conversión del metilmalonil-coenzima A (CoA) a succinil-CoA.
4. Se cree que el efecto hematológico se debe a la influencia de la carencia de vitamina B12 en la cantidad de 5,10-metilenotetrahidrofolato, importante en la síntesis de purina.
5. La causa de la disfunción del SNC en la carencia de vitamina B_{12} no está clara, pero se cree que se debe a una alteración en la síntesis de mielina.
6. No obstante, en la médula espinal hay indicios de la degeneración de la mielina y los axones.
7. En la sustancia blanca cerebral se observa desmielinización.

Pronóstico

1. Si no se trata, la concentración reducida de vitamina B_{12} puede producir mielopatía progresiva, encefalopatía y anemia.
2. La resolución como mínimo parcial de los déficits cognitivos, y quizá de las alteraciones en la sustancia blanca, es posible.

Diagnóstico

1. El diagnóstico se basa en la detección de una concentración sérica reducida de vitamina B_{12}.
2. No obstante, los valores normales-bajos pueden asociarse a un estado de carencia, y debería obtenerse la determinación de homocisteína y ácido metilmalónico.
3. Una concentración elevada de cualquiera de ellos indica carencia relativa de vitamina B_{12}.
4. La RM de columna vertebral puede revelar hiperintensidades en el cordón posterior medular en la señal ponderada en T_2.
5. La sustancia blanca cerebral también puede mostrar hiperintensidades en la señal ponderada en T_2.

Tratamiento

1. El tratamiento es cianocobalamina en una dosis i.m. de 1 000 μg durante 5 días.
2. Si la causa de la carencia no puede corregirse, son necesarias inyecciones mensuales o dosis elevadas por v.o. (1 mg/día).
3. Los diversos déficits cognitivos asociados pueden tratarse sintomáticamente.

Síndrome de Kórsakov

Introducción

1. El síndrome de Kórsakov a menudo sigue a la encefalopatía de Wernicke y más habitualmente se asocia a un consumo crónico de alcohol.
2. La encefalopatía de Wernicke se caracteriza por el inicio relativamente repentino de un estado confusional con presencia de ataxia, oftalmoplejía y nistagmo.
3. El síndrome de Kórsakov es más significativo por los déficits de memoria anterógrada y retrógrada desproporcionados que por la alteración de otros campos cognitivos. No obstante, a menudo se observa alteración frontal ejecutiva y apatía, como en la confabulación.

4. Los estudios epidemiológicos indican una incidencia reducida de la enfermedad.

Fisiopatología

1. Se cree que la carencia de tiamina (vitamina B_1) es una causa subyacente del trastorno.
2. Los individuos alcohólicos presentan especial predisposición al síndrome, dado el escaso aporte nutricional y la alteración en la absorción de tiamina.
3. Otras formas de desnutrición o absorción insuficiente también pueden causar el trastorno.
4. Se observan lesiones con hemorragia petequial en las regiones de alrededor del tercer y cuarto ventrículos.
5. Las lesiones del mesencéfalo y cerebelosas explican algunas de las manifestaciones clínicas de la encefalopatía de Wernicke.
6. Se cree que los déficits de memoria del síndrome de Kórsakov están relacionados con la afectación del núcleo talámico anterior y/o los cuerpos mamilares.
7. La afectación del tálamo dorsomedial puede contribuir a la alteración de la función ejecutiva.
8. Se cree que la tiamina es importante en el metabolismo de la glucosa y en la producción de energía.
9. Las mayores demandas energéticas de las estructuras periventriculares lesionadas pueden hacerlas susceptibles a la carencia de tiamina.

Pronóstico

La mayoría de los pacientes no mejora ni se recupera con el tiempo.

Diagnóstico

1. El diagnóstico es principalmente clínico.
2. Los antecedentes de abuso de alcohol, desnutrición y encefalopatía de Wernicke sugieren claramente el diagnóstico en un paciente con predominio de síntomas relacionados con la memoria.
3. La RM puede revelar lesiones periventriculares o atrofia de los cuerpos mamilares.

Tratamiento

1. La reposición de tiamina con 100 mg/día i.m. o i.v. puede revertir los signos y síntomas de la encefalopatía de Wernicke y evitar un posterior deterioro.

2. Los inhibidores de la colinesterasa han producido resultados dispares, pero probablemente deberían probarse (v. tabla 14-4).

Exposición a metales pesados

Introducción

1. La exposición a diversos metales puede producir demencia, a menudo asociada a enfermedad generalizada y del sistema nervioso periférico.
2. El plomo, el mercurio, el manganeso, el arsénico, el talio, el aluminio, el oro, el estaño, el bismuto, el níquel y el cadmio se han asociado a alteración de la función intelectual.
3. Estas toxinas también tienden a producir signos y síntomas extrapiramidales y cerebelosos.

Fisiopatología

Estas sustancias interfieren probablemente en el metabolismo celular y producen afectación estructural del cerebro.

Pronóstico

Una vez que ha tenido lugar una lesión estructural, la recuperación es improbable, pero puede detenerse su progresión.

Diagnóstico

1. El diagnóstico se basa en las características clínicas y la posible exposición.
2. Varias de estas exposiciones se corresponden con síntomas específicos que indican claramente el diagnóstico, por ejemplo, las líneas de Aldrich-Mees en el envenenamiento con arsénico, el puntillado basófilo en la exposición al plomo y la alopecia en el envenenamiento con talio.
3. Las pruebas séricas o los análisis de orina proporcionan un diagnóstico más definitivo.

Tratamiento

1. Es básico detener la exposición.
2. El tratamiento con quelantes, habitualmente con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o penicilamina, también puede ser útil y permite cierta recuperación.
3. El tratamiento sintomático de los déficits cognitivos está justificado.

Agradecimientos

Damos las gracias al Dr. Barry Fogel por sus acertados comentarios.

Bibliografía

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR),* Fourth Edition (Text Revision). Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.

Ballard CG, Waite J, Birks J. Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;3476.

Barrett ES. The use of anticonvulsants in aggression and violence. *Psychopharmacol Bull.* 1993; 29:*75*–81.

Bieniek SA, Ownby RL, Penalver A, et al. A double-blind study of lorazepam versus the combination of haloperidol and lorazepam in managing agitation. *Pharmacotherapy.* 1998;18:57–62.

Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;5593.

Chiarello RJ, Cole JO. The use of psychostimulants in general psychiatry: a reconstruction. *Arch Gen Psychiatry.* 1987;44:286–295.

Cummings JL. *Clinical Neuropsychiatry.* New York: Grune & Stratton; 1985.

Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol.* 1993; 50:873–880.

Daffner KR, Searl MM. The dysexecutive syndromes. In: Miller B, Goldenberg G, eds. *Handbook of Clinical Neurology.* New York: Elsevier; 2007.

DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;300:2253–2262.

Doody RS, Stevens JC, Beck C, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review)—report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2001;56:1154–1166.

Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, et al. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons: higher than previously reported. *JAMA.* 1989;262:2551–2556.

Ferman TJ, Bradley BF. Dementia with Lewy bodies. *Neurol Clin.* 2007;25:741–760.

Fogel BS, Schiffer RB, Rao SM, eds. *Neuropsychiatry.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.

Goldman-Rakic PS. Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In: Plum F, Mountcastle VB, Geiger ST, eds. *The Handbook of Physiology, Section 1: The Nervous System, Vol V., Higher Functions of the Brain, Part 1.* Bethesda: American Physiological Society; 1987.

Greenhill LL, Osman BB, eds. *Ritalin: Theory and Practice.* 2nd ed. Larchmont, NY: Mary Ann Liebert; 2000.

Growden JH, Rosser MN. *The Dementias.* Boston: Butterworth-Heineman; 1998.

Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet.* 1974;2:207–210.
Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science.* 2002;297:353–356.
Heilman KM, Valenstein E, eds. *Clinical Neuropsychology.* 4th ed. New York: Oxford University Press; 2003.
Josephs KA. Frontotemporal dementia and related disorders: deciphering the enigma. *Ann Neurol.* 2008;64:4–14.
Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review)—report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2001;56:1143–1153.
Kumar R. Approved and investigational uses of modafinil: an evidence-based review. *Drugs*. 2008;68:1803–1839.
Maidment I, Fox C, Boustani M. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;4747.
Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1991;3:243–254.
Mayeux R, Saunders AM, Shea S, et al. Utility of the apolipoprotein in the diagnosis of Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 1998;338:506–511.
McDowell S, Whyte J, D'Esposito M. Differential effect of a dopaminergic agonist on prefrontal function in traumatic brain injury patients. *Brain.* 1998; 121: 1155–1164.
McKeith I. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: where two worlds collide. *Pract Neurol.* 2007;7:374–382.
McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology.* 1996;47:1113–1124.
McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984;34:939–944.
McShane R, Areosa SA, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3154.
Mesulam MM, ed. *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology.* 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2000.
Mittelman MS, Haley WE, Clay OJ, et al. Improving caregiver well-being delays nursing home placement of patients with Alzheimer disease. *Neurology.* 2006;67: 1592–1599.
Morris J, Storandt M, Miller JP, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2001;58:397–405.
Muller U, von Cramon DY. The therapeutic potential of bromocriptine in neuropsychological rehabilitation of patients with acquired brain damage. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1994;18:1103–1120.
Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Intern Med.* 2004;256:

183–194.
Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, et al. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidenced-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2001;56:1133–1142.
Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for treatment of mild cognitive impairment: Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 2005; 352:2379–2388.
Post RM, Weiss SR, Chuang DM. Mechanisms of actions of anticonvulsants in affective disorders: comparisons with lithium. *J Clin Psychopharmacol.* 1992;12(suppl 1):23S-35S.
Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med.* 2009;360:225–235.
Roman GC, Tatemichi TC, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies-report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology.* 1993;43:250–260.
Royall DR. Executive dyscontrol: an important factor affecting the level of care received by older retirees. *J Am Geriatr Soc.* 1998;46:1519–1524.
Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. *Manual of Clinical Psychopharmacology.* 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2003.
Shader RI, Greenblatt DJ. Use of benzodiazepines in anxiety disorders. *N Engl J Med.* 1993;328:1398–1405.
Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA.* 2005;293:596–608.
Silver J, Yudofsky S. Propanolol for aggression: literature review and clinical guidelines. *Int Drug Ther Newsletter.* 1985;20:9–12.
Snowden DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: the Nun Study. *JAMA.* 1997;277:813–817.
Vermeer SE, Prins ND, den Heiher T, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med.* 2003;348:1215–1222.
Wender PH. *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Adults.* New York, Oxford University Press; 1995.

15 NEUROOFTALMOLOGÍA

Marc J. Dinkin y Don C. Bienfang

ALTERACIONES EN LA POSICIÓN DE LOS PÁRPADOS

Ptosis

Introducción

Son habituales ligeras asimetrías en la posición de los párpados; habitualmente el paciente es la mejor fuente de información en lo que respecta a su importancia.

Fisiopatología

El músculo principal que sostiene el párpado es el músculo elevador de los párpados, que está inervado por el III par craneal; un músculo de menor importancia es el músculo de Müller, que está inervado por el sistema nervioso simpático.

Pronóstico

El pronóstico depende de la causa.

Diagnóstico

1. La mayor parte de casos de ptosis del párpado superior adquirida que llaman la atención de un neurólogo se trata de parálisis parcial del III par craneal, miastenia grave o ptosis leve del síndrome de Horner.
2. La ptosis de la miastenia suele mostrar diversas características especiales: cuando el médico levanta un párpado, es posible que el otro caiga un poco (signo de la cortina). Puede observarse mejoría después de mantener los ojos cerrados durante 15 min (prueba de reposo), tras la aplicación de hielo durante 1 min (prueba del hielo) o con edrofonio (prueba de Tensilon).
3. La ptosis de un síndrome de Horner está asociada a miosis ipsolateral y, a veces, a anhidrosis. Puede levantarse el párpado con la aplicación tópica de apraclonidina, un agonista α-adrenérgico.
4. Una vez la exploración y las pruebas adecuadas han permitido descartar tales entidades, si se revisan fotografías, como las del carné de conducir, podrá observarse que la mayor parte de casos supuestamente «nuevos» de ptosis del párpado superior son en realidad anteriores.
5. Un traumatismo local, una lesión de la superficie del ojo y el uso tópico crónico de esteroides son otras posibles causas.
6. La dehiscencia del elevador (un desprendimiento del tendón elevador de su inserción)

puede aparecer con el envejecimiento, por el uso de lentes de contacto o tras una intervención quirúrgica de cataratas.

Tratamiento

1. La ptosis palpebral leve o grave de cualquier etiología puede resolverse con la ayuda de intervenciones quirúrgicas que levantan el párpado, como se describe en el volumen 4 de *Principles and Practice of Ophtalmology,* de Albert y Jakobiec.
   a. Es conveniente ser prudente porque hay riesgo de que en las miopatías la ptosis sea la primera expresión de una alteración que afectará a otros músculos de los ojos.
   b. Si la intervención quirúrgica deja al paciente parcialmente incapaz de cerrar el párpado y más tarde no presenta el reflejo protector de Bell, puede aparecer una úlcera corneal. Esto es particularmente corriente en casos de oftalmoplejía progresiva crónica.
2. En algunos casos, pueden ser útiles las gafas con «muletas para párpados» que puede proporcionar un óptico con experiencia.
3. Sujetar el párpado en la frente con cinta adhesiva a la larga suele ser insatisfactorio.

Retracción de los párpados

Introducción

Esta entidad se confunde a menudo con exoftalmia, a la que se asemeja.

Fisiopatología

1. La mayor parte de los casos de retracción adquirida de los párpados se deben a una enfermedad ocular tiroidea. Los dos mecanismos principales son la sobreestimulación de las fibras simpáticas que inervan el músculo de Müller y la retracción cicatricial del músculo elevador de los párpados o del propio párpado. En estos casos puede aparecer, además, asinergia de la mirada inferior, o desfase en el descenso del párpado al mirar hacia abajo, que a menudo se denomina signo de von Graefe.
2. Cuando la retracción palpebral es causada por una lesión dorsal del mesencéfalo (es decir, síndrome de Parinaud), se habla del signo de Collier. Aparece cuando se dañan las fibras de la comisura posterior, que inhiben el núcleo caudal central (que inerva los músculos elevadores de los párpados).
3. La ptosis del párpado del lado contrario y la debilidad del recto superior ipsolateral son otras causas.

Pronóstico

Depende de la etiología.

Tratamiento

1. Un cirujano plástico oftálmico puede debilitar el pequeño músculo de Müller de inervación simpática para corregir este problema (v. volumen 4 de *Principles and Practice of Ophtalmology,* de Albert y Jakobiec).
2. En los casos de retracción palpebral tiroidea, una intervención igualmente satisfactoria y más simple consiste en crear una pequeña adhesión de colocación lateral entre los párpados superior e inferior. Esto se hace mediante la erosión a partes iguales del margen palpebral de los párpados superior e inferior y la colocación posterior de los mismos en aposición anatómica mediante una sutura que atraviesa ambos márgenes palpebrales a modo de sutura de colchón. Ésta debería mantenerse durante 2 o 3 semanas y después eliminarse.
3. Aunque sería de esperar que el tratamiento satisfactorio de la glándula tiroidea eliminase el problema, lamentablemente no siempre es así.

PUPILAS ASIMÉTRICAS (ANISOCORIA)

Introducción

En ausencia de estrabismo o de cualquier otro síntoma neurológico, la mayor parte de las asimetrías pupilares son fisiológicas o debidas a una causa local.

Fisiopatología

Puesto que la pupila está inervada tanto por el sistema simpático (que dilata la pupila) como por el parasimpático (que la contrae a través del III par craneal), hay una larga lista de enfermedades neurológicas que pueden causar anisocoria por alteración de cualquiera de los sistemas. Las entidades más importantes para realizar un diagnóstico rápidamente son parálisis aneurismática del III par craneal, que suele afectar pronto a la función pupilar, y síndrome de Horner causado por disección carótida, lo que constituye un factor de riesgo de ictus.

Pronóstico

Las pupilas anormalmente contraídas casi nunca representan un problema para el paciente, a no ser que aparezcan cataratas. Con las pupilas dilatadas, aumenta la susceptibilidad al deslumbramiento.

Diagnóstico

Aunque las pupilas asimétricas son un problema corriente, muchos casos no son una expresión de patología importante. Pueden aplicarse dos principios generales simples para determinar si la pupila anómala es la dilatada o la contraída. En primer lugar, la pupila anómala suele ser la que no se mueve. En segundo lugar, si la anisocoria es mayor con luz brillante, el problema está relacionado con la pupila dilatada que no se contrae adecuadamente, bien por una lesión del esfínter del iris, porque se trata de una pupila de Adie o por una parálisis del nervio oculomotor. Si la anisocoria empeora con la oscuridad, la causa probable es un síndrome de Horner que impide la dilatación de la pupila más pequeña. La administración de unas gotas oculares específicas sirve para confirmar un síndrome de Horner y para localizar la lesión a lo largo del sistema de tres neuronas (tabla 15-1). Pueden utilizarse varias gotas para determinar la causa de una pupila dilatada (tabla 15-2).

Tratamiento

1. Las pupilas contraídas, como las del síndrome de Horner, causan pocos problemas al paciente y pueden dejarse de lado.
2. El párpado caído de Horner puede fijarse quirúrgicamente si es necesario.
3. Las pupilas dilatadas (como en la pupila de Adie, la parálisis del III par craneal o por efecto de las drogas o debidas a traumatismo) causan más problemas visuales y es posible que requieran tratamiento.
   a. Si el esfínter pupilar es sensible, puede recurrirse a un fármaco como la pilocarpina para reducir la pupila. Lamentablemente, esto conlleva algún riesgo. La pilocarpina es un fármaco molesto para el paciente y puede causar desprendimiento de retina. Debería utilizarse la menor dosis posible eficaz. Se comercializa al 0,25 %. Es posible que tenga que administrarse 2-3 veces/día para mantener la miosis.
   b. Otra solución es colocar una lente de contacto que tenga un anillo pintado en la periferia, lo que crea una abertura pequeña.
4. Antes de tomar cualquiera de las medidas mencionadas, es muy importante tratar la causa subyacente de la anisocoria (p. ej., reparación de un aneurisma causante de neuropatía del III par craneal o anticoagulación para una disección carotídea causante de un síndrome de Horner).

TABLA 15-1 Gotas utilizadas para confirmar y localizar un síndrome de Horner

Fármaco	Cocaína al 10 %	Hidroxianfetamina al 1 %	Apraclonidina al 0,5 %
Mecanismo de acción	Bloquea la recaptación de noradrenalina del terminal de la neurona de tercer orden en el dilatador del iris y dilata la pupila normal	Aumenta la liberación de noradrenalina en la neurona de tercer orden	La activación de los receptores α_1 del músculo dilatador del iris se debe a la hipersensibilidad en la desnervación
Efecto sobre la anisocoria	Agudiza la anisocoria del síndrome de Horner de cualquier orden	Sólo agudiza la anisocoria del síndrome de Horner de tercer orden	Invierte la anisocoria y la ptosis debidas a cualquier tipo de síndrome de Horner
Razón	No hay noradrenalina en la sinapsis final del ojo de Horner (no importa cuál de las neuronas de la cadena está afectada)	Las lesiones de primer y segundo orden dejan intacta la neurona de tercer orden, de modo que se dilata incluso el lado con síndrome de Horner	La pupila normal no se dilata porque la activación α_1 es compensada por la actividad preganglionar α_2

TABLA 15-2 **Gotas utilizadas para determinar cuál es la causa de una pupila dilatada**

Fármaco	Pilocarpina al 0,1 % (diluida)	Pilocarpina al 1 % (concentrada)
Mecanismo de acción	La pilocarpina es un medicamento colinérgico que activa el sistema parasimpático. La pilocarpina diluida sólo activará compresores pupilares con hipersensibilidad a la desnervación	La pilocarpina al 1 % contraerá cualquier pupila dilatada a no ser que los receptores hayan sido farmacológicamente bloqueados por un bloqueante parasimpático de tipo atropina
Efecto	Contraerá las pupilas grandes del síndrome de Adie y alguna parálisis del III par craneal. No tiene ningún efecto sobre las pupilas dilatadas farmacológicamente	Si la pupila se contrae, la causa no es farmacológica excepto en el caso de una dilatación farmacológica, cuyo efecto esté desapareciendo, en cuyo caso la pilocarpina contraerá la pupila

TRASTORNOS DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES

Miopatías

Miopatías degenerativas

Introducción. Lentamente progresivas y a menudo con antecedentes familiares indicativos, este grupo de entidades se expresan en numerosas partes del cuerpo además de en los ojos. El paciente puede presentar alguna limitación de la movilidad extraocular y ptosis bilateral. La pupila no se ve afectada (tabla 15-3).

TABLA 15-3 Miopatías que afectan a los músculos extraoculares

Miopatía	Oftalmoplejía progresiva externa	Síndrome de Kearns-Sayre	Distrofia miotónica	Distrofia muscular oculofaríngea	Miopatía centronuclear
Fisiopatología	Mutaciones mitocondriales como ARN de transferencia	Mutaciones mitocondriales grandes	Repetición CTG en un gen de la cinasa proteínica muscular	Repetición GCG en un gen de la proteína de unión al poliadenilato	Mutación ligada al cromosoma X en la miotubularina
Síntomas asociados	Ptosis. La limitación de los músculos extraoculares es igual en ambos ojos, de manera que habitualmente no hay diplopía	Como en la oftalmoplejía progresiva externa crónica más degeneración pigmentaria de la retina y bloqueo cardíaco	Ptosis sin estrabismo, miotonía, diabetes, alteraciones cardíacas, calvicie, cataratas	Ptosis, disfagia que aparece después de los 40 años, más corriente en francocanadienses	Hipotonía grave en la infancia

ARN, ácido ribonucleico; CTG, citosina-timina-guanina; GCG, guanina-citosina-guanina.

Fisiopatología. Algunas miopatías que afectan a los músculos extraoculares reflejan un trastorno de la mitocondria que origina las «fibras rojas rotas» de observación patológica, mientras que otras son resultado de mutaciones somáticas que afectan a la función de los miocitos. El estrabismo de las miopatías mitocondriales a menudo es simétrico, por lo que el paciente no sufre diplopía.

Pronóstico. Estas entidades suelen empeorar de manera constante a lo largo de un período prolongado.

Diagnóstico. El diagnóstico depende de observaciones clínicas y electrofisiológicas, y se confirma con la biopsia muscular característica.

Tratamiento

1. Las miopatías degenerativas de los músculos oculares, como la oftalmoplejía externa progresiva crónica, en general no son tratables porque no es posible recuperar el movimiento ocular normal. Hay que ser especialmente prudente, ya que el síntoma principal de estas afecciones es a menudo la ptosis palpebral antes que otras expresiones.
2. Si se realiza alguna intervención quirúrgica para levantar el párpado y después el paciente deja de presentar el reflejo de Bell a medida que el recto superior deja de ser funcional o aparece debilidad de la función orbicular, puede producirse una úlcera de córnea (este tratamiento se comenta en el apartado de las parálisis del VII par craneal). Ésta es una secuencia de fenómenos tan frecuente que el oftalmólogo experto sabe identificar que una úlcera de córnea posterior a cirugía es el primer indicio de una oftalmoplejía externa progresiva crónica.
3. Puesto que la ptosis palpebral desfigura el rostro de forma considerable y es visualmente molesta, la mejor solución en esta afección son las muletas para los párpados. Una vez que la debilidad extraocular ha alcanzado una situación estable, en la mayor parte de los casos pueden utilizarse gafas con prismas para permitir la visión binocular. Los prismas son especialmente útiles en esta afección, ya que el movimiento ocular es escaso o nulo.

Miopatía de la enfermedad de Graves

Introducción. La afectación de origen autoinmunitario en los músculos extraoculares en algunos pacientes con enfermedad de Graves es causa de hipertrofia muscular, diplopía, exoftalmia y, en los casos graves, de neuropatías ópticas compresivas.

Fisiopatología

1. Los músculos afectados con más frecuencia son el recto inferior y el recto medial, en este orden, y ambos causan diplopía.
2. Los músculos pierden elasticidad, se vuelven rígidos y limitan el movimiento en la dirección de sus agonistas.
3. La exoftalmia progresiva es frecuente y puede ser de ayuda para proteger el ojo de la compresión del nervio óptico.

Tratamiento

1. La enfermedad ocular tiroidea suele responder a una combinación de acciones de recesión muscular y a los prismas.
2. La cirugía debería retrasarse hasta haber superado la fase activa de la orbitopatía.
3. Los tratamientos con esteroides intravenosos pueden reducir la inflamación y los

síntomas en algunos casos.

4. En pacientes con miopatía grave se recurre a veces a la radiación de la órbita, pero su eficacia sigue siendo una incógnita y puede haber complicaciones por los efectos secundarios posteriores a la radiación.
5. En el caso de lesión del nervio óptico, eliminar la pared ósea de la órbita puede descomprimir el nervio y evitar la posterior pérdida de la visión.

Traumatismo orbitario

Introducción

El traumatismo mecánico directo a la órbita puede producir una serie sorprendentemente compleja de trastornos del movimiento ocular, bien por restricción de los músculos extraoculares, bien por lesión de los nervios oculomotores. Los principios del tratamiento comparten numerosas características.

Fisiopatología

1. En este grupo de entidades, el diagnóstico por la imagen con tomografía computarizada (TC) de las paredes y el contenido orbitarios es indispensable, ya que, a la hora de mostrar alteraciones óseas, su utilidad es superior a la de las imágenes de la resonancia magnética (RM).
2. Las decisiones sobre la causa de disfunción del músculo ocular tienen que tomarse con rapidez. Con el tiempo, la retracción cicatricial se convierte en una cuestión que complicará reparaciones posteriores; así, es necesario resolver quirúrgicamente y en primer momento cualquier problema, como la compresión muscular en fracturas y las desinserciones musculares del globo. Al mismo tiempo, puede tolerarse una deformidad orbitaria notable.
3. Posteriormente puede producirse hemorragia o inflamación del músculo afectado o de la zona circundante.

Pronóstico

El pronóstico depende por completo de la causa y el grado de afectación.

Diagnóstico

Dados los antecedentes, suele ser sencillo.

Tratamiento

1. Cuando el trastorno ha alcanzado un estadio final, la combinación de cirugía muscular con un ajuste fino y adecuado de prismas puede proporcionar al menos cierto grado de visión simple en las posiciones con la mirada fija al frente y hacia abajo.

a. Éstas son las posiciones más importantes para que los adultos disfruten de visión simple y deberían ser el primer objetivo de todos los tratamientos.

b. Si esto no es posible, puede que la única solución sea colocar un parche sobre el ojo con peor movilidad.

2. La aparición de traumatismo yatrógeno en los músculos oculares también es habitual después de una cirugía de cataratas, de la retina, orbitaria y de la cavidad ocular. Una gran proporción de estos traumatismos son al parecer miopatías restrictivas y normalmente están indicadas resecciones apropiadas de los músculos afectados. La anestesia peribulbar puede causar traumatismo del cono muscular, y al parecer su incidencia es mayor en el ojo izquierdo, lo que refleja una mayor dificultad en la precisión de la inyección por parte de los cirujanos diestros.

TRASTORNOS DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

Miastenia grave

Introducción

El contenido de la miastenia grave como afección ocular es tan similar al de la miastenia generalizada que para este tema se remite al lector al capítulo 9.

Pronóstico

Cuando la miastenia grave ocular tiene lugar de manera aislada (sin miastenia generalizada), hay aproximadamente un 50 % de posibilidades de que el paciente presente síntomas generalizados a los 2 años.

Tratamiento

1. El problema de la miastenia ocular es su fluctuación. Esto hace que la colocación de prismas y el tratamiento quirúrgico sólo sean una opción en el caso infrecuente de que tenga lugar una estabilización. Dada la naturaleza de la enfermedad, esta decisión puede ser difícil y arriesgada.

2. Un problema específico de la utilización de prismas en esta enfermedad (y en muchas de las que se describen en este capítulo) es que la visión doble puede variar enormemente en función de la dirección de la mirada. A menudo sólo puede esperarse conseguir que la visión del paciente esté alineada en las posiciones de frente y hacia abajo, si bien para lograrlo pueden ser necesarios dos juegos de gafas.

   a. A menudo la solución más sencilla es un dispositivo que nuble artificialmente la visión de un ojo; no obstante, es necesario que no se trate de un parche, porque haría que el paciente llamase la atención.

   b. Puede conseguirse un nublado apropiado sin demasiada desfiguración estética «congelando» la lente de unas gafas. Una solución barata es aplicar esmalte de uñas de color claro sobre el cristal, y a continuación esparcirlo con el dedo antes de que se seque.

3. Uno podría pensar que la ptosis palpebral por cierre de un ojo debería ser una buena solución para la diplopía. Los pacientes no opinan lo mismo, ya que un párpado caído desfigura demasiado. Muchos pacientes prefieren que el párpado se sostenga con una muleta o con cinta adhesiva, aunque ello les cause visión doble.

4. El tratamiento generalizado de la miastenia ocular pura difiere poco del tratamiento de la miastenia generalizada y se comenta en textos de neurología general. Si del problema ocular puede ocuparse fácilmente el paciente, el tratamiento generalizado

debería limitarse a los medicamentos mejor tolerados, como los inhibidores de la colinesterasa y, de manera episódica, corticoesteroides. Algunos estudios de observación han concluido que el tratamiento generalizado con esteroides puede reducir la conversión a una miastenia grave generalizada, pero hasta la fecha no se dispone de ensayos concluyentes.

Botulismo

Introducción

La parálisis flácida puede ser causada por la toxina botulínica, que es liberada por la bacteria *Clostridium botulinum* y puede contaminar determinados alimentos o heridas corporales. La toxina suele preformarse en los alimentos, pero es elaborada por bacterias en la infección de una herida.

Fisiopatología

La toxina botulínica inhibe la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular presináptica. El resultado es la parálisis flácida.

Diagnóstico

Debería sospecharse botulismo en cualquier paciente con parálisis que empiece en los músculos oculares y «descienda» hasta las extremidades y los músculos respiratorios, sin síntomas sensitivos. Las características principales son náuseas, vómitos, disfagia, diplopía, pupilas dilatadas o fijas y una extrema sequedad de boca que no remite con la ingesta de líquidos. Puede aparecer debilidad vegetativa y respiratoria. La toxina puede aislarse en suero, las heces, o en los alimentos consumidos recientemente. La electromiografía de fibra simple puede confirmar la localización en la unión neuromuscular.

Pronóstico

La recuperación tiene lugar en un período de 1 a 3 meses. La supervivencia es del 90 % al 95 % con un tratamiento intensivo, pero el retraso del tratamiento y una edad avanzada pronostican un resultado menos favorable.

Tratamiento

1. Un cuidado sintomático y respiratorio riguroso es el principal pilar del tratamiento para mantener al paciente vivo durante la enfermedad.

2. La antitoxina trivalente A-B-E puede retrasar la evolución de la enfermedad, aunque no acelerará la reversión de los síntomas activos. En un subgrupo de pacientes aparece la enfermedad del suero.

TRASTORNOS DE LOS NERVIOS OCULOMOTORES

Parálisis del III par craneal

Introducción

Aparece principalmente con el envejecimiento, la diabetes, los tumores y los aneurismas. Para determinar la causa, es más importante realizar una evaluación de este par craneal que del IV o el VI par craneal.

Fisiopatología

1. Las parálisis del III par craneal sólo insinúan que la causa no ha destruido por completo el nervio, lo cual no debería ser tranquilizador.
2. Una parálisis completa, si la pupila no está afectada, es garantía de que la causa no es un aneurisma, si bien hay contadas excepciones.
3. El III par craneal se divide en una rama superior (recto superior y elevador de los párpados) y una inferior (rectos medial, inferior y superior, oblicuo inferior y fibras parasimpáticas) en el seno cavernoso anterior, de manera que las lesiones aisladas de las ramas superior o inferior en ocasiones ayudarán a determinar con exactitud la localización.
4. Las parálisis del III par craneal causan ptosis bilateral (el núcleo caudal central inerva bilateralmente) y pueden afectar a la elevación del ojo contralateral (decusación de las fibras del recto superior).

Pronóstico

1. Si la causa es un tumor o un aneurisma, el pronóstico de recuperación es malo, sobre todo si la parálisis es de larga evolución y si ha empezado una reinervación aberrante.
2. Las parálisis sin afectación pupilar con probable origen vascular tienen mejor pronóstico, aunque pueden pasar varios meses antes de que remitan.

Diagnóstico

No es el objetivo de este capítulo proporcionar una evaluación completa de las parálisis del III par craneal. No obstante, puesto que las miopatías, la miastenia y otras muchas enfermedades pueden confundir al médico, es prudente evaluar de manera especial a los pacientes en quienes se sospecha parálisis del III par craneal.

Tratamiento

1. Una parálisis completa y bien establecida del III par craneal constituye un desafío para la corrección con prismas o cirugía, y las expectativas del paciente deberían modificarse como corresponde.
   a. La primera y más esperada para el tratamiento es el tiempo.
   b. Durante este período, y si es necesario, probablemente es mejor alternar el uso diario de un parche entre ambos ojos.
   c. La mayor parte de las parálisis idiopáticas del III par craneal se resolverán en los primeros 2-3 meses.
   d. A menudo los cirujanos esperan 6 meses antes de considerar la cirugía.

2. La reparación quirúrgica de las parálisis oculares musculares depende principalmente de la presencia de cierto tono en el músculo débil y de otro músculo funcional que pueda dar tono al músculo disfuncional. En el caso de las parálisis del III par craneal, el único músculo disponible para el trasplante es el oblicuo superior, cuya inserción puede haberse desplazado cerca del recto superior.
   a. En una parálisis completa del III par craneal, se recomienda el uso de suturas ajustables. La ptosis que algunos pacientes consideran estéticamente inaceptable, normalmente puede resolverse mediante la cirugía apropiada, pero la visión doble a la que se ve expuesto el paciente sigue siendo un problema. Los informes relativos a mejoras satisfactorias son a nivel de caso clínico y no los esperados habitualmente.
   b. Si la parálisis del III par craneal es parcial, puede existir la opción de combinar cirugía y el uso de prismas con el objetivo de conseguir por lo menos visión simple en las posiciones de mirada fija al frente y hacia abajo.
   c. Más tarde, si se produce reinervación aberrante, la situación se complica.

Parálisis del IV par craneal

Introducción

Las parálisis del IV par craneal (trocleares) producen diplopía vertical y de torsión, aunque muchos pacientes sólo identifican el componente vertical. A diferencia de las parálisis del III par craneal, las parálisis del IV par craneal suelen poder tratarse con diversas estrategias.

Fisiopatología

El IV par craneal abandona el mesencéfalo en su región dorsal inferior y sus fibras se decusan para inervar el músculo oblicuo superior contralateral, que deprime el ojo en

aducción, rota el ojo hacia dentro y contribuye a la abducción. La mayor parte de casos adquiridos están causados por traumatismo encefálico, aunque pueden ser de origen idiopático. Las parálisis congénitas del IV par craneal son frecuentes y a menudo pasan desapercibidas al paciente.

Pronóstico

A menudo se constata una recuperación espontánea total o considerable de las parálisis idiopáticas en 2 o 3 meses. El pronóstico en los casos de traumatismo no es tan bueno; en estos casos las parálisis pueden ser bilaterales.

Diagnóstico

1. El ojo afectado se eleva en aducción. La basculación de la cabeza hacia el hombro con el ojo en aducción empeora la hipertrofia pero mejora en el lado opuesto. El paciente ve una línea horizontal como dos líneas que se juntan en un extremo formando una punta como de flecha en el ojo afectado.
2. La diplopía es peor en la mirada hacia abajo contralateral al ojo afectado.
3. La exploración cuidadosa del fondo del ojo puede revelar exciclotorsión.
4. La primera pista de una parálisis bilateral del IV par craneal es que el paciente prefiere una postura con el mentón hacia abajo en lugar de la cabeza basculada. Esto es porque hay una exotropia característica que mejora en la mirada hacia arriba. De lo contrario, es difícil establecer un diagnóstico de parálisis bilateral del IV par craneal.
5. La lesión del núcleo troclear o los fascículos del mesencéfalo es infrecuente y produce una parálisis contralateral del IV par craneal.

Tratamiento

1. Es posible que el paciente ya haya descubierto que basculando la cabeza hacia el lado opuesto al músculo débil se solucionan muchos de los problemas de visión doble.
   a. En muchas parálisis parciales del IV par craneal, el principal problema del paciente es la visión doble vertical en la mirada hacia abajo. Puede que todo lo que se requiera sean unas gafas de lectura con un prisma vertical.
   b. Si la desviación vertical es superior a la que puede resolverse con prismas (normalmente es en la adolescencia cuando sirve de algo recurrir a un aumento máximo de los prismas), puede que sea necesaria una cirugía muscular. El IV par craneal es muy largo y si la afectación del axón está cerca del soma, es posible que los axones que se regeneran tarden varios meses en alcanzar el músculo.
2. Otro abordaje es la debilitación quirúrgica del antagonista ipsolateral, el oblicuo inferior. Esta acción sirve para tratar al mismo tiempo el problema de la torsión y la

hiperdesviación. En las parálisis del IV par craneal de larga duración esto no es suficiente para corregir la diplopía. Según las mediciones en los diversos campos de la mirada, puede requerirse cirugía de los músculos contralaterales que controlan movimientos verticales (el recto superior y el recto inferior) e incluso de los que controlan los movimientos verticales ipsolaterales.

Parálisis del VI par craneal

Introducción

Dada la naturaleza simple de este problema, es un ejemplo excelente de cuál es la diferencia entre el tratamiento de la debilidad muscular y el tratamiento de una parálisis muscular.

Fisiopatología

El largo recorrido de este nervio aislado de otras estructuras del tronco encefálico aumenta las posibles causas de disfunción. El VI par craneal abandona la protuberancia, discurre a lo largo de la parte superior del canal basilar, se introduce en el canal de Dorello, atraviesa el seno cavernoso y a continuación penetra en la órbita. Las presiones intracraneales extremas (altas o bajas) pueden producir parálisis bilaterales del VI par craneal, ya que el nervio es presionado contra la parte superior del canal basilar.

Pronóstico

El pronóstico depende de la causa, pero en casos de mononeuropatía isquémica puede esperarse una recuperación máxima a los 2 o 3 meses.

Diagnóstico

1. Si el músculo recto lateral está completamente paralizado, el movimiento de abducción del ojo sólo llega a la línea media. Esto se consigue mediante la relajación del recto medial junto con las fuerzas elásticas normales dentro de la órbita.
2. Alcanzar la línea media no es indicativo de contracción activa del recto lateral. Más tarde, el ojo ni siquiera alcanzará la línea media cuando el recto medial se contraiga.

Tratamiento

1. Si no hay indicios de funcionamiento activo del recto lateral, no puede llevarse a cabo ningún procedimiento sobre aquel músculo para que funcione mejor. La única solución es conseguir tono muscular de otros músculos (normalmente el músculo

recto superior e inferior del mismo lado), utilizando un procedimiento de asociación muscular.

a. El músculo recto medial puede debilitarse mediante una recesión y quimiodesnervación con toxina botulínica (5 unidades), pero esta intervención no es suficiente para enderezar el ojo. Debe proporcionarse cierto tono activo por parte de un músculo que funcione para contrarrestar el tono del recto medial.

b. El análisis puede complicarse por la contracción del recto medial a pesar de que haya cierto tono del recto lateral.

c. Para descubrir esta situación, es conveniente realizar una prueba en la que se sujeta el ojo con algún dispositivo y se demuestra la existencia de contracción activa contra el dispositivo por parte del recto lateral con el ojo en posición de aducción.

2. Si en el recto lateral hay tono (como indica la abducción más allá de la línea media o el acercamiento activo a las pinzas cuando el ojo está en posición de aducción y se pide al paciente que realice un movimiento de abducción), la tensión por acortamiento del músculo (pero dejando la inserción del globo sin modificar) desplazará la posición del ojo lateralmente en alineación con el otro ojo.

a. Los cirujanos expertos en musculatura ocular tienen una idea aproximada de cuánta tensión hay que ejercer junto con la debilitación del recto medial para unir la inserción en el globo y conseguir la alineación.

b. La debilitación del recto medial puede llevarse a cabo de modo que la inserción muscular pueda ajustarse una vez ha pasado el efecto de la anestesia (técnica de suturas ajustables).

3. Habitualmente no se considera la cirugía hasta que se han perdido todas las esperanzas de conseguir una remisión espontánea (normalmente a los 6 meses).

a. Mientras la parálisis del VI par craneal remite, suele haber un período durante el cual el paciente experimenta visión doble en parte del campo horizontal de la mirada y diplopía en el resto. Durante este período, puede ser útil cubrir parcialmente la lente para bloquear la vista del ojo con la musculatura debilitada.

b. La mayoría de los médicos que tratan estos problemas animan a los pacientes a ejercitar el músculo parético. Esto se hace con la colocación de un parche sobre cada ojo a días alternos.

c. Nuevamente, como ocurre en las parálisis del III y del IV par craneal, en los casos más leves puede ser suficiente la colocación de un prisma en las gafas.

Parálisis del VII par craneal (facial)

Introducción

Esta enfermedad es habitual en cualquier centro que disponga de un servicio neurológico

activo.

Fisiopatología

El VII par craneal es vulnerable a la inflamación (p. ej., borreliosis de Lyme, sarcoidosis, síndrome de Guillain-Barré), al traumatismo y a la afectación causada por un tumor. Se cree que las parálisis idiopáticas del VII par craneal (es decir, parálisis de Bell) se deben al virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1). Si la lesión es proximal, la debilidad de los músculos de la expresión facial puede acompañarse de hiperacusia (nervio al estribo) y de trastorno del gusto (cuerda timpánica). Las parálisis faciales de las neuronas motoras inferiores incluyen el músculo frontal que no se ve afectado en las lesiones de las neuronas motoras superiores debido al control supranuclear cortical bilateral.

Pronóstico

Hay dos principios primordiales que dominan el pronóstico en esta enfermedad.

1. Si la parálisis de la función motora no está asociada a ningún tipo de anestesia para la córnea, es mucho menos probable que se produzca una retracción cicatricial y pérdida de la vista.

2. El segundo principio es que el cierre quirúrgico de los párpados debería realizarse mejor antes que después. Un error corriente es esperar hasta la existencia de una úlcera avanzada o incluso la aparición de una retracción cicatricial antes de realizar una tarsorrafia. Los intentos realizados para rectificar el problema en una fase tardía a menudo son causa de afectación permanente del ojo.

Diagnóstico

Observar bien que el paciente puede cerrar el ojo establece más fácilmente el diagnóstico.

Tratamiento

1. En los casos leves (en los que hay cierta preservación del cierre de los párpados, un buen reflejo de Bell y el pronóstico final para la recuperación es bueno) puede que sea suficiente un tratamiento con intensa lubricación diaria (normalmente las gotas más viscosas que puedan obtenerse) o una pomada por la noche. El cierre manual del ojo que lleva a cabo el paciente con su propio dedo, con frecuencia durante el día, duplica el parpadeo.

2. En general, tener el ojo tapado con un parche es decepcionante.

- **a.** La capacidad de un ojo para abrirse incluso debajo de uno de los parches más firmes es notable. En esas circunstancias el paciente no sólo tendrá un párpado abierto, sino que además es posible que el parche roce la superficie de la córnea.

b. Si el paciente o un cuidador son lo suficientemente hábiles, pueden utilizar cinta adhesiva, a la que debe prestarse atención con frecuencia y cambiarse tras el lavado completo de la piel de los párpados, con el fin de mantener el párpado cerrado. Esto es especialmente útil por la noche.

3. En la mayor parte de los casos con probabilidades de durar más de unas pocas semanas, debería realizarse pronto un cierre quirúrgico de los párpados.

a. A menudo es suficiente unir los bordes laterales del párpado, lo que permite una abertura medial suficiente para explorar el ojo, especialmente la córnea. Una técnica corriente es erosionar los bordes del párpado y colocarlos en aposición entre sí con una sutura pesada sobre una almohadilla. La sutura puede eliminarse al cabo de un par de semanas. Una ventaja de esto es que la tarsorrafia puede eliminarse gradualmente a medida que la enfermedad mejora. Un inconveniente es que el borde del párpado y las pestañas quedan a menudo marcadas permanentemente de un modo desagradable. Asimismo, esta técnica es menos útil si también tienen que cerrarse las porciones mediales de los párpados. A este nivel hay más desgarro y el puente cutáneo que se forma entre los párpados puede estirarse para crear una banda antiestética por todo lo largo de la fisura interpalpebral.

b. Puede crearse una unión más fuerte en la que se utiliza menos borde del párpado separando el párpado sobre la línea gris (la porción más superficial del músculo orbicular de los párpados) a 1-2 mm de profundidad. Las dos superficies sin tratar de los párpados superior e inferior pueden unirse con una sutura de colchón absor-bible. Esta unión es muy fuerte y sólo requiere una pequeña cantidad de borde para ser efectiva, además puede realizarse tanto medial como lateralmente.

4. Otro abordaje es la inserción de pesos de oro en el párpado superior y la reinervación de la musculatura facial mediante implante nervioso. Estas técnicas las realizará mejor un cirujano plástico con experiencia.

5. Si la exposición de la córnea ha evolucionado hasta una ulceración manifiesta, es posible que se requiera una lente de contacto blanda además de cerrar el párpado como tratamiento temporal hasta la recuperación. Sin embargo, es probable que aparezca cicatriz.

6. El tratamiento clínico oportuno del proceso subyacente (p. ej., prednisona cuando está indicado para la parálisis idiopática de Bell) puede acelerar la recuperación y reducir los riesgos en lo que respecta a la córnea. En el caso de la parálisis de Bell, el tratamiento en las primeras 48 h parece reducir el riesgo de debilidad permanente.

Neuropatías de múltiples pares craneales

Introducción

En general, la aparición de déficits en los pares craneales III, IV, V_1, V_2, fibras simpáticas y VI indica enfermedad del seno cavernoso. El síndrome del vértice orbitario puede incluir todos los anteriores excepto V_2, además de una disminución en la agudeza que es resultado de la afectación del nervio óptico (tabla 15-4).

Fisiopatología

Según la localización, en la mayor parte de los casos se requiere una lesión estructural de tamaño considerable o capaz de extenderse para causar dicha entidad. El cáncer, los granulomas y determinadas infecciones son las causas más habituales.

Pronóstico

1. El mejor recurso es que la resolución de la enfermedad subyacente aliviará el problema.
2. La segunda mejor esperanza es que habrá suficiente equilibrio entre los grupos opuestos (III frente a VI), que el ojo estará en una posición con la mirada casi fija al frente impidiendo la ptosis completa del párpado superior, lo que hace que la cuestión sea dudosa. En general estas situaciones son complejas y distintas entre uno y otro caso; así, el tratamiento puede ser único para cada caso.
3. Se trata de una entidad que a menudo se detecta demasiado tarde para poder aplicar un tratamiento eficaz.

Mucormicosis

Fisiopatología

La mucormicosis es una infección por hongos con grandes hifas sin tabiques que se ramifican en los ángulos rectos. Produce invasión y afectación vascular, pero también puede infiltrarse directamente en las estructuras ocular y orbitaria. Es habitual observarla en diabéticos o en pacientes que han recibido un tratamiento prolongado a base de esteroides.

TABLA 15-4 Síndromes de neuropatías craneales múltiples

II	III	IV	V_1	V_2	V_3	VI	VII	De Horner	Síndrome
√	√	√	√			√		√	Vértice orbitario
	√	√	√	√		√		√	Seno cavernoso
	√	√	√	√	√	√		√	Seno cavernoso/cavidad de Meckel
			√	√	√	√			Síndrome de Gradenigo (vértice petroso)
						√	√		Protuberancial

Diagnóstico

Los pacientes suelen padecer cefalea y dolor facial, y es posible que sufran exoftalmia o celulitis orbitaria. Las alteraciones visuales pueden ser resultado de estrabismo vía enfermedad del vértice orbitario o del seno cavernoso. La disminución de la agudeza visual se debe a neuropatías ópticas compresivas o a infartos retinianos/coroideos.

Pronóstico

Esta enfermedad avanza rápidamente y tiene un mal pronóstico, sobre todo una vez queda claro que la infección se ha difundido más allá de los senos.

Tratamiento

1. Es precisa la interconsulta con especialistas en otorrinolaringología y en enfermedades infecciosas. A menudo será necesaria una biopsia (no un cultivo) del tejido nasal para confirmar el diagnóstico.
2. Hay que combinar el desbridamiento (que quizás incluye enucleación ocular) con anfotericina B, a una dosis inicial de 0,25 mg/kg que puede aumentarse hasta 1 mg/kg.

TRASTORNOS SUPRANUCLEARES DEL MOVIMIENTO OCULAR

Oftalmoplejía internuclear

Introducción

Aunque hay excepciones (la mayor parte de las cuales son casos clínicos aislados), las dos causas principales de esta enfermedad son la esclerosis múltiple y el ictus; otra situación es el paciente ocasional cuyos síntomas mimetizan esta enfermedad, pero que en realidad sufre miastenia grave.

Fisiopatología

1. La oftalmoplejía internuclear está causada por la afectación del fascículo longitudinal medial, que contiene fibras interneuronales del núcleo abducens que se activan durante la mirada ipsolateral. Las fibras se decusan y activan el núcleo del recto medial contralateral para aducir el otro ojo.
2. El problema de esta enfermedad es que aparentemente parece una debilidad del recto medial, pero no lo es. No obstante, a diferencia de una debilidad del recto medial, los ojos de estos pacientes a menudo pueden fusionar las dos imágenes en las posiciones primarias, lo que les permite mirar al frente sin experimentar visión doble y leer bien con la vista hacia abajo, ya que normalmente se evita la convergencia.

Pronóstico

El pronóstico depende de la etiología.

Diagnóstico

La debilidad en la coordinación del recto medial con el lateral se expresa a veces únicamente por un «desliz» del ojo en aducción en la mirada lateral, con o sin nistagmo del ojo en abducción. A veces la debilidad de aducción se expresa sólo como un retraso durante los movimientos sacádicos.

Tratamiento

1. Los tratamientos para el estrabismo que podrían aplicarse a la debilidad de un solo músculo no siempre dan buenos resultados en esta enfermedad. Afortunadamente, a menudo no es necesario aplicar medidas.
   a. Añadir un prisma a las gafas es a menudo suficiente para alinear las imágenes en

las dos direcciones importantes de la mirada mencionadas anteriormente (recto al frente y recto hacia abajo).

b. No suele lograrse la normalización del movimiento ocular que permitiría la visión simple en todos los campos.

c. Según los informes, la cirugía diseñada para influir en la alineación de un campo sin alterar la alineación en otros (a menudo mediante sutura de fijación posterior) ha sido satisfactoria, pero se trata de casos anecdóticos. Lo máximo que ha podido conseguirse ha sido reducir la amplitud de giro de la cabeza necesaria para la visión simple.

2. Si la causa de la oftalmoplejía internuclear no puede corregirse (p. ej., miastenia grave o un tumor tratable), a menudo es mejor tranquilizar al paciente haciéndole saber que normalmente puede conseguirse la visión simple, aunque en un campo limitado de la mirada y con prismas o con la cabeza hacia un lado.

Desviaciones sesgadas

Introducción

La desviación sesgada es un estrabismo vertical en todos los campos de la mirada que aparece como resultado de un tono vestibular asimétrico responsable de la posición vertical del ojo.

Fisiopatología

Las desviaciones sesgadas son una manifestación de la afectación de la información vestibular eferente, que normalmente controla la posición vertical relativa del ojo en respuesta a una basculación del cuerpo o de la cabeza. Estas vías salen de cada utrículo y se dirigen a los centros motores oculares verticales y decusan en la protuberancia. Por ello, una lesión que aparezca en casi cualquier parte del tegmento del tronco encefálico puede producir sesgo. La enfermedad cerebelosa también puede causar sesgo, ya que la información que sale del cerebelo modula la vía vestibular. Parte de su recorrido sigue el fascículo longitudinal medial, de modo que las desviaciones sesgadas a menudo aparecen junto con una oftalmoplejía internuclear. La desviación sesgada puede ser aislada o formar parte de una reacción patológica a la basculación ocular, en cuyo caso se acompaña de torsión ocular y de basculación de la cabeza. Aunque en teoría una desviación sesgada puede ser resultado de una lesión unilateral del VIII par craneal, esta asociación es tan poco frecuente que la presencia de una desviación de este tipo puede contribuir a pronosticar una lesión central en casos de vértigo.

Pronóstico

El pronóstico depende de la causa y, por tanto, es incierto.

Diagnóstico

1. Las desviaciones sesgadas pueden ser más evidentes en los extremos de la mirada lateral y, por tanto, es fácil confundirlas con parálisis del IV par craneal y con parálisis del oblicuo inferior.
2. En la mayor parte de los casos, las desviaciones sesgadas no se corresponden con el patrón de las parálisis del IV par craneal y la cabeza a menudo gira en la dirección del ojo más alto.
3. Es posible reducir la magnitud de las desviaciones sesgadas si se coloca al paciente en posición supina, ya que se eliminan los efectos gravitatorios sobre el utrículo. Este efecto no es igual en las desviaciones verticales causadas por parálisis del IV par craneal.
4. La visión doble de la desviación sesgada puede no ser percibida por los pacientes, ya que aprenden a mover la cabeza cuando fijan la vista en algo en lugar de mover los ojos.

Tratamiento

1. Una pequeña parte de la hipertropía residual que interfiere en la visión en la posición primaria puede resolverse con un prisma. La desviación de este tipo de ángulo requiere cirugía muscular sólo excepcionalmente.
2. No obstante, en estos casos puede ser útil llevar a cabo una resección (acortamiento) del músculo recto inferior del ojo hiperdesviado.

Parálisis de la mirada

Fisiopatología

1. La parálisis de la mirada horizontal puede deberse a afectación del area visual frontal para el control voluntario de la mirada contralateral o de la protuberancia ipsolateral, que afecta a la formación reticular parapontina o al núcleo abducens, que juntos inician la mirada.
2. La parálisis de la mirada vertical suele deberse a lesiones del mesencéfalo que afectan al núcleo intersticial rostral del fascículo longitudinal medial, que inicia los movimientos sacádicos verticales, o al núcleo de Cajal, que contribuye al control de la mirada vertical y torsional.
3. Las lesiones que afectan a la corteza o a las conexiones corticales del tronco encefálico (paresia de la mirada supranuclear) suelen causar parálisis de la mirada voluntaria,

pero no afectan a los reflejos oculares vestibulares controlados por circuitos intrínsecos del tronco encefálico. Esta parálisis supranuclear de la mirada puede observarse en la parálisis supranuclear progresiva y también se ha observado tras un paro cardíaco.

4. Los pacientes con parálisis de la mirada no presentan visión doble. Puesto que pueden alcanzar la línea media por relajación de la dirección de la mirada que es funcional, es posible que no requieran ningún tipo de tratamiento. Aprender a girar la cabeza puede ser suficiente, sobre todo en las parálisis de la mirada horizontal. Los pacientes con parálisis de la mirada vertical están más discapacitados. El sujeto que no puede mirar hacia abajo tiene problemas para leer, y el que no puede mirar hacia arriba tiene el cuello dolorido.

Pronóstico

El pronóstico depende de si es posible eliminar la causa y de la viabilidad del tejido nervioso restante.

Diagnóstico

La localización puede clarificarse comparando la mirada voluntaria con los reflejos vestibuloculares para diferenciar entre lesiones contralaterales frontales o ipsolaterales de la formación reticular parapontina (reflejos vestibuloculares intactos) y lesiones del núcleo abducens (reflejos vestibuloculares afectados). Los signos neurológicos asociados y las imágenes de la RM ayudan a confirmar el sitio de la lesión y a explicar la causa. Si hay alteración de la consciencia, puede considerarse la posibilidad de que la mirada tónica hacia un lado se deba a una descarga del lóbulo frontal contralateral, en cuyo caso puede ser útil el EEG.

Tratamiento

1. En el caso de los pacientes que no pueden mirar hacia abajo, es útil colocar prismas con la base hacia abajo y con la graduación apropiada en ambas lentes de las gafas para leer. En general, para los adultos es menos importante mirar hacia arriba, pero del mismo modo es útil colocar en las gafas prismas con la base hacia arriba para que estos pacientes puedan ver de lejos. Para los que no pueden mirar hacia la derecha, serán útiles los prismas con la base hacia la izquierda, y viceversa para los que no pueden mirar hacia la izquierda.

2. Lo que puede resolverse con un prisma también puede intentarse mediante cirugía. La resección o recesión muscular desplazará ambos ojos, de modo que sea más fácil alcanzar la dirección necesaria de la mirada. Lamentablemente, la cirugía es menos exacta y predecible que los prismas. Si la cirugía no está bien equilibrada entre ambos

ojos, puede generarse visión doble.

Trastornos supranucleares combinados

El médico debería ser consciente de otros trastornos supranucleares más inusuales y de sus implicaciones en la localización y el diagnóstico.

Síndrome del uno y medio

Se refiere a una parálisis de la mirada ipsolateral (debida a lesión ipsolateral del núcleo abducens/de la formación reticular pontina paramediana) combinada con una oftalmoplejía intranuclear durante la mirada contralateral (debida a alteración de las fibras del fascículo longitudinal medial que se originan en la protuberancia contralateral, cerca del núcleo abducens ipsolateral). Este síndrome es más corriente en el ictus del tronco encefálico, pero también aparece en la esclerosis múltiple.

Oftalmoplejía internuclear bilateral de las paredes orbitarias

Las principales manifestaciones de la oftalmoplejía internuclear bilateral de las paredes orbitarias son oftalmoplejía intranuclear en ambas direcciones con exotropía. Se localiza en el mesencéfalo, cerca de la trayectoria distal (rostral) del fascículo longitudinal medial, y también puede afectar a las fibras responsables de la convergencia. Es habitual observarlo en pacientes con esclerosis múltiple, pero también puede ser el resultado de un ictus.

NISTAGMO Y ENFERMEDADES RELACIONADAS

Introducción

Con un gran número de causas y situaciones clínicas posibles, el nistagmo suele formar parte de un trastorno neurológico complejo del tronco encefálico o de una intoxicación más banal.

Fisiopatología

El nistagmo se define como un movimiento espasmódico de los ojos en el que la primera fase es un movimiento lento o de persecución. Si la segunda fase también es lenta, entonces se denomina nistagmo pendular, pero si la segunda fase es rápida se habla de «nistagmo de sacudida». En general, el nistagmo y las enfermedades relacionadas, como el balanceo, alteran la visión de manera directamente proporcional a la amplitud del movimiento, lo que produce una sensación de sacudida de la vista (oscilopsia) que puede reducir sustan-cialmente la visión. Habitualmente existe una alteración del sistema vestibular, aunque una lesión del sistema vestibular periférico, de la vía visual aferente, de las vías que mantienen la mirada y de la corteza también pueden producir nistagmo.

Pronóstico

El pronóstico es variable, pero no cabe esperar una recuperación espontánea.

Diagnóstico

El movimiento espasmódico característico es tan distinto de los movimientos del ojo normal que es difícil confundirlo. El médico debería observar con atención el nistagmo para determinar si es de sacudida o pendular. Debería determinarse la dirección (horizontal, vertical, torsional o la combinación de las mismas), al igual que hasta qué punto el nistagmo es conjugado (se mueve en la misma dirección en cada ojo) o disociado, lo que significa que la amplitud es mayor en un ojo. Para evaluar la diferenciación entre varias formas de nistagmo, pueden estudiarse las fases con el electrooculograma o con una espiral magnética. La exploración del fondo del ojo con oftalmoscopia directa puede ayudar a detectar casos sutiles (varios tipos de nistagmo, sus características y posible localización comentadas en la tabla 15-5 y en el siguiente apartado dedicado al tratamiento).

Tratamiento

1. Si el nistagmo se limita a un ojo, puede ignorarse o bien se coloca un parche al paciente. Lo mismo es válido si el nistagmo sólo causa problemas en un campo de la mirada distinto de los principales, al frente o hacia abajo.

TABLA 15-5 **Tipos, características y localización probable del nistagmo**

Nistagmo	Tipo	Dirección	Características especiales	Supuesta localizacion
Nistagmo de inicio precoz				
Nistagmo infantil	Pendular	Horizontal	Punto nulo La fase lenta se acelera	Vías aferentes
Nistagmo latente	De sacudida	Horizontal	Fase rápida en dirección del ojo no fijo	Núcleo del tracto óptico
Espasmo *nutans*	Pendular	Horizontal	Disociado con la basculación lateral y vertical de la cabeza	Emulado por glioma del nervio óptico
Nistagmo asociado a lesiones del sistema visual				
Pérdida visual monocular	Pendular	Vertical	Disociado o monocular	Nervio óptico
Nistagmo pendular	Pendular, de sacudida	Vertical, torsional	Movimientos pendulares	Quiasma, mesencéfalo-tálamo
Nistagmo vestibular				
Nistagmo vestibular periférico	De sacudida	Horizontal, torsional vertical, torsional horizontal	Sigue la ley de Alexander[a] Fijación inhibitoria	Laberinto u VIII par craneal

Nistagmo vestibular central	–	–	Direccional puro La fijación no inhibe	
Hacia arriba	De sacudida	Vertical	–	Núcleo vestibular medial o mesencéfalo
Hacia abajo	De sacudida	Vertical	Acentuado lateralmente	Unión cervicomedular
Torsional	De sacudida	Torsional	–	Bulbo lateral, raramente mesencéfalo
Horizontal	De sacudida	Horizontal	–	Núcleo vestibular medial
Alternación periódica (cerebelo)	De sacudida	Horizontal	Cambia la dirección	Nistagmo úvula, nódulo
Nistagmo pendular adquirido				
Con trastornos de mielina	Pendular	Vertical, horizontal, torsional	Desconjugado	Integrador neuronal
Miorritmia oculomasticatoria	Pendular	Convergencia-divergencia	Con movimientos masticatorios Sólo en enfermedad de Whipple	Núcleo reticular tegmento protuberancia
Temblor oculopalatal	Pendular	Vertical	Con temblor palatal	Triángulo de Mollaret
Nistagmo de origen cortical				
Nistagmo ictal	De sacudida, pendular	Horizontal	+/- oscilaciones pupilares	Lóbulo parieto-occipital
Alteración de los centros responsables de seguir con la mirada	De sacudida	Horizontal	Fase lenta alejada de la lesión	Lóbulo parietal

[a]La ley de Alexander afirma que la intensidad del nistagmo aumenta cuando la mirada se halla en la dirección de la fase rápida.

2. El nistagmo alternante periódico es un nistagmo de sacudida horizontal que muestra una reducción progresiva de la frecuencia, a la que sigue una pausa y luego el nistagmo en dirección contraria. Por lo general, se debe a afectación del nódulo y la úvula del cerebelo. Responde bien al baclofeno, un agonista del ácido γ-aminobutírico (GABA).

3. Se ha constatado que el nistagmo asociado a ataxia episódica hereditaria es sensible a la acetazolamida.

4. El nistagmo pendular adquirido es una consecuencia frecuente de la esclerosis múltiple cuando la amielinización afecta al integrador neuronal, una red de neuronas que contribuye a mantener el ojo en una posición excéntrica cuando es necesario (núcleo vestibular medial, flóculo). Puede responder a la gabapentina o a la memantina, un antagonista del glutamato.

5. La miorritmia oculomasticatoria es un nistagmo poco frecuente de convergencia-divergencia que se acompaña de movimientos masticatorios. Es patognomónico para la enfermedad de Whipple del sistema nervioso central (SNC) (infección del sistema nervioso con la bacteria *Tropheryma whipplei)* y por tanto requiere tratamiento con

ceftriaxona intravenosa seguido de un tratamiento crónico con sulfametoxazol y trimetoprima.

6. El nistagmo infantil (nistagmo congénito) es un nistagmo horizontal (principalmente pendular) caracterizado por una fase lenta de aceleración y puede deberse a una pérdida aferente de la visión de inicio precoz. A menudo hay un «punto nulo», que hace referencia a una posición de la mirada en la que el nistagmo es mínimo.

a. El tratamiento prismático que obliga al paciente a posicionar los ojos en el punto nulo para fijar la vista hacia adelante es, por tanto, útil, y además es un tratamiento simple.

b. Por otro lado, puede recurrirse a una intervención quirúrgica para desplazar el punto nulo y acercarlo a la mirada primaria. Éstas son variaciones de la denominada «intervención de Kestenbaum». Pueden aplicarse a un ojo, y más corrientemente a ambos. La dificultad radica otra vez en ser lo suficientemente hábil para que las cosas terminen igual en ambos ojos, de modo que el nistagmo no sea sustituido por diplopía.

7. El tratamiento con toxina botulínica debería ser una buena solución y hay informes de buenos resultados, pero en general y como de costumbre, los resultados son decepcionantes. El efecto de esta modalidad de tratamiento es transitorio, pero más problemática aún es la tendencia que muestra la toxina botulínica a difundirse por algunos músculos que no se desea debilitar, con el resultado de una diplopía complicada y de una ptosis del párpado superior que es incluso más problemática (v. tabla 15-6 para un resumen de los tratamientos para la migraña).

8. Una afección que puede ser sensible al tratamiento es la neuromiotonía, una contracción momentánea de un solo músculo.

a. Un ejemplo corriente es la miocimia orbicular en la que fascículos aislados del músculo orbicular se contraen durante un momento. Los pacientes con miocimia orbicular deberían someterse a palpación de las glándulas parótidas, ya que los tumores que aparecen en esta región pueden provocar este síntoma. No obstante, más corrientemente se constatan síntomas de estrés y fatiga.

b. La miocimia oblicua superior es otra expresión corriente de neuromiotonía y tiene causas parecidas.

c. Por último, puede intervenir uno de los otros músculos extraoculares, en particular tras la irradiación de su nervio.

d. Una característica coherente con la miocimia y la neuromiotonía es que el tic sólo aparece con el uso sostenido del músculo, como en el caso del músculo orbicular que cierra ambos párpados a la vez. La segunda característica es que habitualmente puede demostrarse que el músculo es un poco deficiente en lo que a su función respecta.

e. Las tres enfermedades normalmente se muestran sensibles a la gabapentina o la carbamazepina.

f. La debilitación quirúrgica de los músculos oblicuo superior e inferior de un ojo

junto con miocimia del oblicuo superior puede ser útil en casos que no responden al tratamiento farmacológico.

TABLA 15-6 **Tratamientos quirúrgicos y clínicos del nistagmo**

Nistagmo	Tratamiento	Mecanismo propuesto
Nistagmo infantil	Tenotomía del músculo recto horizontal	Aproximación al punto nulo hacia la mirada primaria
	Lentes de contacto	Disminución del nistagmo por retroalimentación aferente
	Cirugía para crear divergencia	El paciente debe converger, lo que reduce el nistagmo infantil
	Intervención de Kestenbaum: resección de los rectos horizontales	Aproximación al punto nulo hacia la mirada primaria
	Intervención de Anderson: recesión de los rectos horizontales	Aproximación al punto nulo hacia la mirada primaria
	Prismas	Llevar el punto nulo hacia la mirada primaria
Nistagmo alternante periódico	Baclofeno	Agonista del ácido γ-aminobutírico
	Recesión grande de los rectos horizontales	Cambio en la posición nula
Nistagmo hacia arriba	3,4-Diaminopiridina	Restablece la inhibición del movimiento ascendente por bloqueo del cerebelo a través de K^+
Nistagmo pendular adquirido	Gabapentina	Inhibición receptores de NMDA
	Memantina	Antagonismo glutamato
	Dispositivo servomecánico	Los prismas se mueven para ajustar la imagen en sincronización con el nistagmo
Nistagmo adquirido	Inyección de toxina botulínica A	Debilitación de los músculos responsables del nistagmo
Nistagmo latente	Inyección de toxina botulínica A	Evitar la mirada causante de nistagmo latente
Temblor oculopalatal	Desinserción músculo recto vertical	Debilitación de los movimientos verticales

PÉRDIDA DE LA VISTA DETECTADA POR EL NEURÓLOGO

Causas retinianas

Amaurosis fugaz

Introducción. La amaurosis fugaz es la ceguera monocular transitoria debida a la presencia de émbolos en la arteria retiniana central o en sus ramificaciones. Habitualmente dura entre segundos y minutos. La descripción clásica es la de una sombra oscura que avanza hacia abajo, aunque a menudo no es así.

Fisiopatología. Los émbolos de la circulación retiniana pueden ser de tres tipos principales: de colesterol (con un aspecto brillante, amarillento), de calcio (de color blanco calcáreo) y de fibrina plaquetaria. Si el émbolo es autolisado, entonces la pérdida visual es transitoria. Si no, se producirá una oclusión de la arteria retiniana central o de una ramificación de esta arteria, que deberían tratarse en el contexto de oftalmología.

Algunas formas de ceguera monocular transitoria no son debidas a la presencia de émbolos. Entre éstas se incluyen la migraña retiniana (a la que sigue cefalea) y el vasoespasmo de la arteria oftálmica, una entidad muy poco frecuente causante de episodios recurrentes de menor perfusión en las arteriolas retinianas.

Pronóstico. La ceguera monocular transitoria conlleva un riesgo de oclusión retiniana, ictus cortical o un ataque isquémico transitorio.

Diagnóstico. Para llevar a cabo la evaluación, es necesario prestar atención a la duración de los ataques, a los síntomas asociados a los mismos, a su frecuencia, a la cantidad de agudeza visual perdida y a las causas precipitantes. Es básico realizar una evaluación oftalmoscópica minuciosa en busca de émbolos en las ramificaciones de la arteria retiniana, lo que confirma la causa y puede orientar el trabajo terapéutico (los émbolos de colesterol tienden a proceder de las arterias carótidas, mientras que los calcificados suelen desplazarse desde las válvulas cardíacas o la aorta). Los estudios complementarios deberían incluir una evaluación carotídea, un ecocardiograma, una prueba de Holter y pruebas lipídicas. En pacientes jóvenes, puede estar justificado buscar causas de hipercoagulabilidad.

Tratamiento

1. El tratamiento depende de la etiología.
2. Si se constata el diagnóstico de estenosis carotídea sintomática grave, entonces puede considerarse realizar una endoarterectomía o colocar una endoprótesis vascular.
3. En caso de fibrilación auricular, trombo cardíaco o trastorno de la coagulación (habitualmente hay antecedentes familiares), está indicada la anticoagulación.
4. En muchos casos no se encuentra una patología identificable, y es posible que el

médico que lleva a cabo el tratamiento se decante por algún tipo de tratamiento con antiagregantes plaquetarios, como el ácido acetilsalicílico o el clopidogrel.

5. La elevación del colesterol puede tratarse con estatinas.

6. La migraña retiniana puede responder al tratamiento preventivo de la migraña habitual.

7. El diagnóstico de vasoespasmo de la arteria oftálmica puede resolverse con la administración de antagonistas del calcio.

Neuropatías ópticas

La lesión del nervio óptico a menudo tiene como síntomas principales la pérdida temprana de la agudeza central y la visión en color debido a las elevadas necesidades metabólicas de las fibras maculopapilares. Este cuadro clínico se acompañará de escotomas (que se extienden desde el punto ciego fisiológico hasta la fijación) centrales o cecocentrales. Algunas modalidades de pérdida de campo periférico también indican lesión del nervio óptico, como en el caso de los escotomas arqueados (que siguen la trayectoria tipo arco de las fibras nerviosas retinianas) o de las anomalías altitudinales (aunque estas últimas también pueden tener lugar junto con oclusión de la ramificación superior o inferior de la arteria retiniana). Se ha observado que el signo más específico de una neuropatía óptica es el defecto pupilar relativo aferente, que se manifiesta como una dilatación de ambas pupilas cuando se hace oscilar una fuente de luz de un ojo intacto a uno con una neuropatía óptica (prueba de la linterna oscilante), aunque este signo también puede estar presente en una enfermedad retiniana grave, como una oclusión de la arteria central de la retina.

Neuropatía óptica isquémica anterior

La neuropatía óptica isquémica anterior puede subdividirse en dos tipos: arterítica y no arterítica. La primera se debe a la vasculitis de los vasos medios de la arteritis de células gigantes, mientras que la segunda tiende a presentarse de manera aislada.

Arteritis de células gigantes

Introducción. Esta enfermedad se limita en su mayor parte a individuos ancianos de origen europeo. Los pacientes con polimialgia reumática corren un mayor riesgo de sufrirla y la cefalea es una característica habitual.

Fisiopatología. La inflamación a base de células gigantes de la capa media de las arterias de tamaño mediano estrecha la luz y produce isquemia. No está clara la causa de esta inflamación. Puede afectar a la arteria oftálmica y a todas sus ramificaciones y, por tanto, causar neuropatía óptica isquémica anterior, así como obstrucción de la arteria central de la retina y de la arteria ramificada de la retina. Incluso puede afectar a la circulación del nervio posterior, produciendo una neuropatía óptica isquémica sin

cambios en el aspecto de la cabeza del nervio óptico (neuropatía óptica isquémica posterior).

Pronóstico. Se trata de una enfermedad aguda. La mayor parte de la afectación en los casos sin tratar aparece en las primeras fases de la enfermedad. Si no se trata, puede causar una pérdida grave de la visión bilateral. En muy pocos casos puede complicarse a causa de un ictus de la circulación posterior o incluso de un infarto de miocardio.

Diagnóstico

1. Pérdida repentina de la visión en un ojo, a veces precedida de amaurosis fugaz, que se caracteriza por una inflamación pálida de la cabeza del nervio y quizás hemorragia «en astilla» en el extremo de la cabeza del nervio.
2. Si a continuación se constata pérdida de la visión en el otro ojo con las mismas observaciones clínicas, el diagnóstico es prácticamente certero, pero la mayor parte de los casos no evolucionan así.
3. Los síntomas asociados son resultado de la isquemia en la zona de las ramificaciones de la arteria carótida externa, y entre ellos destacan la cefalea, el dolor del cuero cabelludo con la palpación y la claudicación mandibular (un dolor mandibular que sólo aparece al masticar). La enfermedad se acompaña de síntomas generalizados como fatiga, fiebre, mialgias y artralgias. Entre los signos importantes se incluyen dilatación y sensibilidad de la arteria temporal.
4. La sospecha de arteritis de células gigantes debería inducir una búsqueda inmediata de alteraciones asociadas a pruebas analíticas, como aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva, trombocitosis y anemia. El tratamiento con esteroides (v. más adelante) no debería retrasarse hasta la obtención de los resultados. La sensibilidad de la VSG es del 95 % y la de la proteína C reactiva, del 97 %.
5. Puede establecerse un diagnóstico definitivo con una biopsia de la arteria temporal que ponga de manifiesto la presencia de infiltrado linfocítico con o sin células gigantes.
6. La arteritis de células gigantes puede ser oculta, sin síntomas asociados a la pérdida visual.

Tratamiento

1. Hay dos situaciones urgentes en las que se indican dosis elevadas de glucocorticoides orales o intravenosos:
   a. La primera es cuando la arteritis de células gigantes presenta amaurosis fugaz.
   b. La segunda cuando el paciente ya ha perdido recientemente visión a causa de la arteritis de células gigantes.

c. A partir del hecho de que la VSG normalmente vuelve a ser la normal al cabo de 3 días de un tratamiento intensivo con esteroides, un programa lógico son 3 días de 1 g/ día de metilprednisolona seguido de prednisona oral a la concentración habitual para tratar la arteritis de células gigantes.

2. Si no hay posibilidad inminente de pérdida de la visión o de ictus, puede iniciarse un tratamiento con prednisona oral. No existe ningún estudio de calidad que establezca una dosis apropiada, pero 1 mg/kg de peso corporal/día de prednisona probablemente es suficiente.

a. Siempre debería realizarse una biopsia para establecer el diagnóstico. El período para realizarla es de unos 4 días después de iniciarse la toma de prednisona, aunque hay informes de biopsias positivas realizadas al cabo de meses de haber iniciado el tratamiento.

b. Lamentablemente para el paciente, es necesario prolongar el tratamiento con prednisona a pesar de todos los efectos adversos desagradables. El ojo y el tronco encefálico, los dos tejidos afectados con mayor frecuencia, siguen siendo vulnerables durante unos 2 meses; por tanto, durante este período debe proseguirse con dosis elevadas.

c. Al cabo de 2 meses puede iniciarse una reducción lenta. Uno de los principales problemas en esta fase es decidir con qué ritmo se reduce la dosis y si en algún momento la enfermedad se ha reactivado a un nivel peligroso. Probablemente es mejor volver a administrar dosis elevadas en función de los síntomas del paciente que depender de la VSG. La normalización completa de la VSG no es habitual en la arteritis de células gigantes, y si uno pretende conseguir una VSG normal prolongará la toma de dosis elevadas del tratamiento más allá de lo necesario.

3. Puesto que la arteritis de células gigantes es una enfermedad que persiste muchos meses, se recomienda reducir lentamente la dosis a partir de los 2 meses desde el inicio del tratamiento, con el objetivo de concluir el tratamiento a los 9-12 meses. Aunque ésta sigue siendo la norma, puede haber casos aislados en los que el tratamiento sea distinto.

4. El tratamiento a días alternos con esteroides y otros inmunomoduladores no es eficaz.

5. La adición de antiagregantes plaquetarios puede reducir el riesgo de isquemia vinculado a arteritis de células gigantes.

Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica

Introducción. La neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica es habitual en varones ancianos con cierta predisposición a sufrir patologías vasculares, sobre todo hipertensión. La mayoría de los pacientes presentará o no una pequeña depresión papilar en el nervio óptico del otro ojo. La pérdida intensa de sangre, la cirugía de derivación coronaria y las intervenciones quirúrgicas prolongadas con el paciente en decúbito prono

son otras causas.

Fisiopatología. Los mejores indicios hasta el momento sugieren que hay una oclusión de las arterias ciliares posteriores, los vasos pequeños que alimentan la cabeza del nervio óptico. Al parecer, esto inicia una cascada patológica de edema que puede causar el síndrome del compartimiento en el contexto de una cabeza del nervio ya anatómicamente «llena». Así, una proporción reducida entre la depresión papilar y el disco sería un factor de riesgo.

Pronóstico

1. El ojo afectado tiene aproximadamente un tercio de posibilidades de mejorar, empeorar o mantenerse tal cual.
2. En un porcentaje reducido de casos, el otro ojo sufrirá afección al cabo de meses o años.

Diagnóstico

Esta enfermedad mimetiza la neuropatía óptica isquémica anterior de la arteritis de células gigantes, excepto en que la pérdida de visión es habitualmente muy inferior y los síntomas y signos asociados de la arteritis de células gigantes indican que no se trata de una enfermedad generalizada. El disco aparece elevado y con hiperemia, habitualmente con hemorragias y manchas algodonosas. Observar una proporción reducida entre la depresión papilar y el disco en el otro ojo ayuda a establecer el diagnóstico. El angiograma con fluoresceína mostrará fuga en el disco.

Tratamiento

1. No hay indicios convincentes de la utilidad de algún tratamiento para esta enfermedad.
2. Si la presión intraocular del paciente está elevada, pueden estar indicados medicamentos tópicos que normalicen la presión.
3. Se ha propuesto la administración de 25-100 mg de levodopa 3 veces/día, pero se requiere confirmación.
4. La descompresión de la vaina del nervio óptico no tiene ninguna utilidad.
5. En estudios no comparativos y a pequeña escala, se ha observado que la mejoría de la agudeza podría ser superior a la de los grupos de referencia histórica con inyecciones de triamcinolona o de bevacizumab, inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endotelial growth factor),* pero se requieren estudios a mayor escala para analizar estos posibles tratamientos de un modo más exhaustivo.
6. Hay algunos indicios de que la apnea obstructiva del sueño sin tratar puede ser un factor de riesgo de neuropatía óptica isquémica anterior, posiblemente a causa de la hipoxia nocturna, por lo que habrá médicos que preguntarán acerca de los síntomas y remitirán para un diagnóstico y tratamiento apropiados.

7. El modafinilo (inhibidor de la fosfodiesterasa) en algunos casos se ha asociado a neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica. Se requieren estudios a mayor escala para confirmar la causa, pero se recomienda suspender la administración de estos medicamentos en pacientes con esta enfermedad.

Neuropatía óptica isquémica anterior diabética

Introducción. Los pacientes con diabetes pueden sufrir una forma leve de neuropatía óptica isquémica anterior.

Fisiopatología. No está clara.

Pronóstico. Esta entidad tiene un buen pronóstico sin tratamiento.

Diagnóstico. Aunque esta patología se parece a otros tipos de neuropatía óptica isquémica anterior, lo más probable es que el paciente sea un joven con una diabetes bien controlada.

Tratamiento. No existe ningún tratamiento específico para este trastorno.

Neuropatías ópticas compresivas e intrínsecas

Fisiopatología. La mayor parte de las disfunciones causadas por estas alteraciones se deben a compresión directa pero, en algunos casos, también puede atribuirse a interrupción de la irrigación sanguínea. La característica común es que la pérdida de visión tiende a ser progresiva. Los tumores que tienden a comprimir el nervio óptico son meningiomas del ala del esfenoides, meningiomas de la vaina del nervio óptico, tumores hipofisarios con extensión anterior y metástasis en la órbita. Los aneurismas del segmento oftálmico de la arteria carótida también pueden comprimir el nervio. Los gliomas pueden aparecer en el interior del nervio óptico durante la infancia, en cuyo caso la histología es la de un astrocitoma pilocítico benigno. Estos gliomas suelen aparecer asociados a neurofibromatosis de tipo I. En adultos, los gliomas del nervio óptico son muy infrecuentes, pero suelen ser malignos (glioblastoma multiforme) y el pronóstico es muy malo.

Pronóstico. La duración de la lesión y la edad del paciente son variables importantes.

Diagnóstico. La RM con contraste para descartar la existencia de un tumor es fundamental en cualquier caso de pérdida progresiva de la visión sin causa aparente. La TC con contraste es útil porque puede mostrar calcificaciones en los meningiomas. Los meningiomas de la vaina del nervio óptico pueden tener un aspecto de vías de tren en las

secciones axiales, ya que la vaina se ensancha y se eleva, del mismo modo que las extensiones son perpendiculares a lo largo del nervio. Pueden utilizarse la angiografía de RM o por TC para observar los aneurismas compresivos.

Tratamiento

1. En el caso de las lesiones compresivas, el principal abordaje terapéutico es eliminar la lesión causante.

a. Es necesario decidir si hay infiltración del tumor en el nervio óptico o si sólo lo está comprimiendo. La compresión simple puede tratarse con resección, mientras que la infiltración puede requerir irradiar directamente el nervio con el mayor riesgo de neuropatía óptica producida por radiación.

b. Meningiomas: cuando un meningioma comprime el nervio desde fuera, la escisión quirúrgica con radiación en el caso de un tumor que no puede extirparse totalmente es un abordaje corriente. No obstante, si hay afectación directa de la vaina del nervio, la cirugía a menudo se complica por una mayor pérdida de visión.

c. La radioterapia de los menigiomas de la vaina del nervio óptico tiene algún efecto favorable, pero a menudo éste es transitorio. Estos tumores tienen un crecimiento tan lento que con frecuencia una opción razonable es la expectación vigilada.

d. Los gliomas malignos del nervio óptico se tratan en adultos como los glioblastomas multiformes de otras localizaciones, con una combinación de resección, radiación y quimioterapia.

Neuropatía óptica hereditaria de Leber

Introducción. Esta enfermedad mitocondrial aparece como una neuropatía óptica aguda o subaguda en un ojo, que suele acompañarse de una afección similar en el otro ojo al cabo de unas semanas o meses. Habitualmente tiene lugar en varones jóvenes, pero puede aparecer en mujeres y también se han observado casos en pacientes ancianos.

Fisiopatología. El 90 % de los casos de esta enfermedad están causados por mutaciones genéticas en los *loci* mitocondriales 11778, 3460 o 14484. El patrón hereditario es de línea materna. La mejoría o estabilización de la vista es poco frecuente pero es más corriente en pacientes con la mutación 14484.

Diagnóstico. Un hombre con antecedentes familiares positivos que acude a la consulta con neuropatías ópticas seriadas debería someterse a exploración para descartar la enfermedad. Habitualmente, la naturaleza metabólica de la enfermedad provoca afectación del haz maculopapular que produce escotomas cecocentrales. En las primeras fases es característica la presencia de vasos telangiectásicos en el disco y cerca de él.

Tratamiento

1. Es necesario tomar con precaución las reivindicaciones de tratamientos satisfactorios, ya que en esta enfermedad puede observarse mejoría espontánea sin tratamiento.
2. Considerando que un nervio ya dañado por una neuropatía óptica hereditaria de Leber (NOHL) es más vulnerable a las toxinas, probablemente la recomendación de evitar el tabaquismo, el alcohol y otras toxinas está bien fundada.
3. Los tratamientos destinados a mejorar la función del nervio han ofrecido resultados decepcionantes. Entre esos tratamientos están: administración de esteroides, descompresión quirúrgica, coenzima Q-10, succinato, vitamina K, vitamina C, tiamina y vitamina B2 (riboflavina).

Atrofia óptica dominante (enfermedad de Kjer)

Introducción. Los pacientes con esta enfermedad presentan neuropatías ópticas, bilaterales, progresivas y crónicas en la infancia.

Fisiopatología. La mutación se sitúa en el gen *OPA,* que codifica una proteína que participa en el mantenimiento de la red mitocondrial.

Diagnóstico. En un niño, la atrofia del nervio óptico con o sin formación de papilas es sintomática, pero debería recurrirse al diagnóstico por la imagen para descartar una lesión compresiva antes de llevar a cabo una prueba genética.

Pronóstico. La visión generalmente se estabiliza sobre los 20/200.

Tratamiento. No se conoce ningún tratamiento.

Neuropatía óptica inducida por radioterapia

Introducción

1. La mayor parte de los casos son pacientes tratados con radioterapia por la presencia de un tumor cerca de los nervios ópticos.
2. Cuando la radiación ha sido el único tratamiento, esta forma de neuropatía óptica no suele aparecer antes de 1 año. No obstante, la administración simultánea de sustancias quimioterapéuticas puede acelerar el proceso.

Fisiopatología. La mejor hipótesis en este momento es que la radiación causa una vasculitis.

Pronóstico. Aunque el pronóstico es malo, hay excepciones.

Diagnóstico. El diagnóstico suele establecerse una vez que se ha excluido la recurrencia del tumor tratado inicialmente. Puede observarse edema de la cabeza del nervio óptico, así como manchas algodonosas circundantes debido a la existencia simultánea de retinopatía causada por radiación. En la RM puede observarse ensanchamiento del nervio.

Tratamiento

1. Esta enfermedad, que puede aparecer al cabo de 1 año o más de haber sometido el nervio óptico a radiación, en teoría no responde a ningún tratamiento.
2. Hay quien defiende la pauta posológica que se destaca a continuación. Este riguroso tratamiento debería iniciarse en las primeras fases de la enfermedad.
   - **a.** El oxígeno hiperbárico durante al menos 20 sesiones de 90 min a una presión atmosférica de 2,4 es el único tratamiento que se considera eficaz.
   - **b.** Al mismo tiempo puede administrarse una solución i.v. de metilprednisolona a una dosis de 1 g/día durante 3 días y después se reduce paulatinamente durante 2 semanas mediante administración oral.
   - **c.** También se ha recomendado añadir 400 mg de pentoxifilina 2-3 veces/día.

Neuritis óptica retrobulbar

Introducción

Es la causa más corriente de pérdida de la visión monocular en una persona joven, sobre todo mujeres, y está estrechamente relacionada con la esclerosis múltiple.

Fisiopatología

La neuritis óptica es una desmielinización inflamatoria del nervio óptico. Puede tener lugar en el contexto de la esclerosis múltiple o de manera aislada. La pérdida de la visión avanza durante un período de 2 a 4 semanas, y entonces empieza a mejorar al cabo de aproximadamente 1 mes.

Pronóstico. Según el Optic Neuritis Treatment Trial, el 95 % de los pacientes se recuperarán hasta 20/40 o más en el transcurso de 1 año. De hecho, gran parte de la mejoría tiene lugar a los 6 meses. Aunque la mayor parte de los pacientes mejorarán sin tratamiento, es posible que no se recupere la agudeza visual inicial. Es habitual una reducción permanente en la agudeza de contraste y en la visión en color.

Diagnóstico

1. Aunque el médico esté muy seguro de que el paciente que acude a la consulta con un inicio relativamente repentino de pérdida de la visión, un defecto pupilar aferente relativo, dolor al mover los ojos y con una exploración normal del fondo del ojo sufre neuritis óptica retrobulbar, a menudo es recomendable corroborar el diagnóstico con RM de contraste de las órbitas, en la que debería observarse realce del nervio óptico. La ausencia de realce indica al menos un diagnóstico alternativo. La presencia de un tumor o de compresión aneurismática del nervio puede confundir incluso a un médico con experiencia.
2. La principal decisión tiene que ver con si el paciente sufre esclerosis múltiple. Sin una RM del cerebro y la médula espinal, esta decisión es difícil. Si en la RM se observan tres o más lesiones periventriculares en la sustancia blanca de más de 3 mm, la probabilidad de que el paciente sufra esclerosis múltiple en los próximos 5 años es del 50 %. Si no se observan lesiones, el riesgo es de un 16 %. Uno de los principales problemas en muchos centros es que el radiólogo «interprete exageradamente» la RM y se refiera a cualquier manchita blanca como a «posible esclerosis múltiple». En estos casos es útil revisar las imágenes.

Tratamiento

1. La neuritis retrobulbar tratada en primer lugar con la administración de metilprednisolona i.v. a una dosis de 1 g/día, durante 3 días, y a continuación con esteroides v.o. a una dosis de 1 mg/kg durante 11 días con una reducción de 4 días (20, 10, 0 y 10 mg), remitirá con mayor rapidez que si no se trata. No obstante, no se observará ningún efecto significativo sobre la agudeza visual al cabo de 1 año. Los esteroides i.v. no están indicados en la neuritis óptica a no ser que ésta sea bilateral o que el paciente tenga mala visión en el ojo no afectado.
2. Habrá menos probabilidades de que a los pacientes tratados se les diagnostique esclerosis múltiple durante los 2 años siguientes. No obstante, si se empieza a partir de los 2 años, la expresión de esclerosis múltiple en el grupo de pacientes tratados y en el de aquellos que no lo han sido se irá aproximando.
3. En pacientes con neuritis óptica y con indicios de desmielinización subclínica en la RM del cerebro, hay varias opciones de «tratamiento que modifique la enfermedad». Éstas se comentan en el capítulo 7.
4. Los esteroides v.o. a dosis moderadas alivian el dolor de la neuritis retrobulbar, pero están contraindicados. El Optic Neuritis Treatment Trial mostró que los esteroides orales aumentaban realmente la recurrencia de neuritis óptica.

Neuromielitis óptica

Introducción. Esta enfermedad fue descrita por Devic como una neuritis óptica simultánea con mielitis transversa. Ahora se sabe que entre una y otra pueden transcurrir

varios años y que los episodios pueden repetirse.

Fisiopatología. Al contrario que en el origen celular de la esclerosis múltiple, se considera que la neuromielitis óptica se debe a una respuesta autoinmunitaria humoral. Se ha observado que un anticuerpo contra el canal de acuaporina 4 tiene una especificidad del 73 % y el 91 %. Si bien en un principio se creyó que la neuromielitis óptica no afectaba al cerebro, ahora se sabe que pueden afectarse las regiones corticales de la expresión elevada de acuaporina 4. La patología puede mostrar necrosis, deposición perivascular de complemento y pérdida axónica, además de desmielinización inflamatoria.

Pronóstico. La pérdida de visión en la neuromielitis óptica tiende a ser más grave que la neuritis óptica relacionada con esclerosis múltiple.

Diagnóstico. Los criterios de 2006 articulados por Wingerchuk son mielitis transversa y neuritis óptica junto con dos de los tres criterios siguientes: mielitis transversa que se extiende a tres o más segmentos vertebrales, una RM que no corrobora el diagnóstico de esclerosis múltiple y un valor cuantitativo positivo para anticuerpos de acuaporina 4. No obstante, dado que la neuromielitis óptica puede requerir un tratamiento más agresivo que el de la esclerosis múltiple, y puesto que es posible que durante años no aparezca mielitis transversa, habrá médicos que comprobarán la existencia de anticuerpo de acuaporina 4 al principio de una neuritis óptica que no esté claramente asociada a esclerosis múltiple.

Tratamiento. Siguen utilizándose esteroides para tratar la neuritis óptica de la neuromielitis óptica. No obstante, no hay indicios de que el tratamiento con interferón sea eficaz. En cambio, puede recurrirse a inmunomodulación sistémica o dirigida a linfocitos B. Por ahora no se han completado estudios doble ciego y con placebo, pero algunas series de pacientes corroboran la plasmaféresis, la azatioprina y la inmunoglobulina intravenosa.

Papiledema

Introducción. El papiledema se define como la presencia de papilitis bilateral (inflamación de las papilas ópticas) debida a elevación de la presión intracraneal. A diferencia de otras neuropatías ópticas, el papiledema temprano no suele afectar a la agudeza visual, a la visión en color y al campo central porque el haz maculopapilar está relativamente preservado. En cambio, se manifiesta como una pérdida de campo periférico, a menudo del cuadrante nasal inferior. No obstante, si no se trata, a la larga puede observarse afección grave de la agudeza. En la exploración del fondo del ojo, la cabeza del nervio óptico está elevada y congestionada, y carece de pulsaciones venosas espontáneas. En fases más avanzadas se observan hemorragias peripapilares, manchas

algodonosas y pliegues lineales en la retina.

Fisiopatología. El aumento de la presión intracraneal se transmite al líquido cefalorraquídeo (LCR) perineural y comprime el nervio óptico anterior, reduciendo así el flujo axoplasmático de productos celulares residuales, lo que causa el edema. También se produce congestión venosa, que produce hemorragias papilares. Es posible que en algunos pacientes sin comunicación bilateral del LCR en el espacio perineural no se produzca papiledema como respuesta al aumento de la presión intracraneal o que éste sólo se manifieste en un ojo.

Pronóstico

1. Depende de la duración y la gravedad del propio papiledema.
2. Algunas observaciones asociadas indican un mal pronóstico de pérdida de la visión en los casos de papiledema. La observación principal es hipertensión sistémica. Otras son edema de gran malignidad del disco, hemorragias subretinianas peripapilares, pérdida de la agudeza visual al principio, edad avanzada, miopía, vasos de derivación opticociliar y glaucoma.

Diagnóstico

1. El diagnóstico por la imagen con RM o TC debería ser el primer paso diagnóstico en la evaluación del papiledema, para descartar como causa una lesión tumoral.
2. También debería obtenerse una venografía por RM para descartar una trombosis venosa cerebral.
3. La punción lumbar confirma presión elevada, pero sólo debería realizarse después de haber descartado una lesión tumoral o una trombosis venosa cerebral en la circulación venosa profunda que pudiera causar una hernia. Debería evaluarse la presión inicial mientras el paciente está tumbado, lo más relajado posible y con las piernas estiradas.
4. La punción lumbar también sirve para detectar infiltración inflamatoria, infecciosa o neoplástica del LCR que haya causado aumento de la presión intracraneal por afectación de las granulaciones aracnoideas y por lentificación de la reabsorción.
5. Ante una RM en tiempos venosos negativa, elevación de la presión intracraneal y LCR normal, se confirma el diagnóstico de hipertensión intracraneal idiopática (seudotumor cerebral). Esto es característico en mujeres obesas y jóvenes que acuden a la consulta con cefalea, diplopía horizontal (debida a disfunción del VI par craneal), acúfenos pulsatiles y papiledema. La enfermedad puede remitir al cabo de 1 o 2 años, pero en algunos pacientes se convierte en crónica.
6. Una causa corriente (a menudo omitida) de papilitis bilateral es la hipertensión maligna, de modo que convendría comprobar la tensión arterial y el fondo del ojo en busca de signos de afectación retiniana.

Tratamiento

1. Deberían tratarse adecuadamente las lesiones tumorales responsables de elevación de la presión intracraneal.
2. Si el aumento de la presión intracraneal se debe a un medicamento como tetraciclina, vitamina A, ácido nalidíxico, nitrofurantoína o litio, está claro que debe suspenderse la administración de dichos fármacos.
3. Las causas inflamatorias como sarcoidosis pueden tratarse con esteroides.
4. Las causas infecciosas como la borreliosis de Lyme deberían tratarse con los antibióticos adecuados (ceftriaxona en el caso de borreliosis de Lyme).
5. El tratamiento de una neoplasia leptomeníngea es específico para tumores, pero puede consistir en radiación y/o dosis elevadas de metotrexato sistémico o intratecal.
6. Puede utilizarse la acetazolamida para reducir la presión intracraneal; es el tratamiento de elección en pacientes con hipertensión intracraneal idiopática. Algunos médicos administran más de 4 g/día. Otros pacientes pueden responder a la furosemida. La reducción de peso es muy importante y el topiramato puede ser de ayuda para ello.
7. Si el tratamiento médico no es eficaz, puede reducirse la presión intracraneal con una derivación ventriculoperitoneal o lumboperitoneal.
8. La descompresión de la vaina del nervio óptico es un método alternativo y, al parecer, protege a ambos nervios ópticos incluso si se lleva a cabo en un lado. Los tratamientos quirúrgicos para la hipertensión intracraneal idiopática se examinan en la tabla 15-7.

TABLA 15-7 **Tratamientos quirúrgicos para la hipertensión intracraneal idiopática resistente**

	Derivación ventriculoperitoneal	Derivación lumboperitoneal	Fenestración de la vaina del nervio óptico	Colocación de endoprótesis venosas
Mejoría visual	38,7 %	44,6 %	60 %	47 %
Complicaciones (Brazis, 2008)	• Se requieren menos revisiones que en la derivación lumboperotoneal • Requiere craneotomía y está asociada a riesgo de hemorragia, infección y crisis epilépticas • Cefaleas por tensión baja, tratable con derivación programable	• Requiere más revisiones que la derivación ventriculoperitoneal • Mayor riesgo de obstrucción de la derivación comparado con la derivación ventriculoperitoneal • Dolor abdominal • Migración de la derivación • Malformación de Chiari adquirida	• Pueden producirse fallos posteriores • Puede que no sirva para tratar la cefalea • Trastornos de la movilidad ocular (a menudo temporales) • Ampollas conjuntivales • Hemorragia orbitaria • Traumatismo nervio óptico • Síndrome del ápex orbitario • Glaucoma de ángulo cerrado intraquirúrgico • Deterioro de la función visual, ceguera transitoria • Oclusión arteria central o ramificación retiniana	• Sólo potencialmente útil en casos de estenosis de los senos transversos • Poco estudiada

9. La repetición de la punción lumbar es también eficaz pero a menudo poco práctica.

10. También se ha recurrido a la colocación de endoprótesis venosas cerebrales en el contexto de senos venosos minúsculos.

11. La pérdida de peso ayuda a tratar la enfermedad y evita la recurrencia.

12. En los casos en que también hay hipertensión sistémica y elevación de la presión intracraneal, es necesario ser prudente al reducir la tensión arterial sistémica. Una caída repentina de la tensión arterial puede causar pérdida de la visión. No obstante, la combinación de hipertensión sistémica y aumento de la presión intracraneal predispone a la pérdida de visión.

Cada uno de los tratamientos quirúrgicos mencionados tiene sus ventajas e inconvenientes y, en ausencia de un ensayo de cohortes, es necesario individualizar cada caso.

Edema unilateral del disco

Introducción

Puede que el oftalmólogo se refiera al edema unilateral del disco como «papilitis», aunque dicha denominación no necesariamente comporta una inflamación real como la causa del edema. En aproximadamente un 30 % de los casos de neuritis óptica puede observarse un leve edema en la cabeza del nervio óptico, lo que debería suscitar la consideración de otras causas. En pacientes de más de 40 años debería contemplarse la posibilidad de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, como se ha comentado anteriormente. En el contexto adecuado también deberían contemplarse etiologías infecciosas como sífilis y, en casos poco frecuentes, borreliosis de Lyme. Las vasculitis sistémicas, como el lupus eritematoso sistémico, también pueden causar neuropatías ópticas. La sarcoidosis puede causar o no edema del disco y a menudo afecta a otras estructuras orbitarias.

También puede haber una elevación en la cabeza del nervio óptico en el contexto de drusas, que son un pequeño depósito de calcio en el interior del disco. Pueden aparecer refractivas, aunque las drusas ocultas son más difíciles de distinguir de otras causas de elevación. Excepcionalmente pueden asociarse a una alteración del campo.

Diagnóstico

1. La cabeza del nervio está inflamada y normalmente tiene los capilares dilatados. La presencia de leucocitos en el vítreo, sobre los nervios inflamados, ayuda a confirmar la causa inflamatoria.
2. Si se sospecha sarcoidosis, infección del SNC o infiltración neoplásica, está indicada una punción lumbar para contribuir al diagnóstico.
3. Hay quien cree que la velocidad de sedimentación globular con edema del disco es una indicación de tratamiento con esteroides porque podría representar una forma de arteritis de células gigantes.
4. Cuando se sospecha la presencia de drusas, puede confirmarse mediante una TC o una ecografía bidimensional por ultrasonidos o una fotografía autofluorescente.

Tratamiento. Las causas inflamatorias son habitualmente sensibles a un tratamiento sistémico con esteroides. Las neuropatías ópticas sifilíticas deberían tratarse con penicilina, mientras que las neuropatías ópticas de Lyme se tratan con ceftriaxona.

Neuropatías ópticas causadas por carencias alimentarias y sustancias tóxicas

Introducción. Algunas toxinas y fármacos pueden afectar al nervio óptico, del mismo modo que pueden hacerlo algunas carencias nutricionales.

Fisiopatología. Depende de la sustancia y en la mayor parte de los casos es poco clara. El tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol se han relacionado con neuropatías ópticas bilaterales (ambliopía tabaco-alcohol), pero es probable que la afectación sea en

realidad debida a una serie de carencias alimentarias.

Pronóstico. Depende de la etiología. En el caso de la toxicidad por etambutol, puede observarse mejoría al suspender el tratamiento.

Diagnóstico. El diagnóstico debería contemplarse siempre que se observe pérdida lentamente progresiva de la función del nervio óptico en ambos ojos en el contexto de una sustancia que puede ser tóxica o en el de una insuficiencia nutricional. La carencia de vitamina puede causar neuropatías ópticas bilaterales, así como neuropatía, demencia y degeneración de la columna posterior. La pérdida de campo visual tiende a manifestarse en forma de escotomas cecocentrales.

Tratamiento

1. El primer paso es eliminar la sustancia causante de la toxicidad. El segundo, corregir las carencias metabólicas (p. ej., vitamina B_{12}) con suplementos. Los tratamientos que combinan ambos pasos con la esperanza de que una sustancia extra servirá para tratar la neuropatía tóxica (p. ej., neuropatía por tabaco/alcohol) a menudo son decepcionantes. No obstante, dejar de fumar y no consumir alcohol es positivo.
2. En las primeras fases de la intoxicación por metanol y etilenglicol, la administración de etanol ayuda a bloquear el metabolismo de la toxina. El bicarbonato contribuye al tratamiento de la acidosis y a la velocidad de eliminación de la toxina por diálisis. A menudo es difícil establecer un tratamiento efectivo con estas dos toxinas antes de que aparezca una afectación permanente.

Neuropatías ópticas neoplásticas

Introducción. El nervio óptico es afectado por infiltración maligna a través del espacio leptomeníngeo o en la cabeza del nervio óptico sólo de forma excepcional. La situación más corriente es la infiltración leucémica, que es una urgencia porque puede producirse pérdida permanente de la visión sin un tratamiento rápido. Además, las neuropatías ópticas paraneoplásticas sólo aparecen asociadas a la proteína anti-CV1 excepcionalmente.

Diagnóstico. La pérdida de la visión y la papilitis en el contexto de una leucemia es muy indicativa de neuropatía óptica leucémica. Si se sospecha enfermedad leptomeníngea, debería realizarse una punción lumbar.

Pronóstico y tratamiento. La aplicación inmediata de irradiación en la cabeza del nervio óptico o de quimioterapia consigue una remisión rápida de la neuropatía óptica.

Neuropatías ópticas traumáticas

Introducción. Se considera esta entidad cuando la pérdida de visión posterior a un traumatismo no se explica por afectación ocular directa.

Fisiopatología. En algunos casos, el traumatismo provoca la compresión directa del nervio por la sangre o por fragmentos óseos. Si no se corroboran estas observaciones, se cree que la lesión es el resultado de una lesión por cizallamiento cuando el nervio se ve transitoriamente forzado contra la órbita ósea en desaceleración.

Pronóstico. Puesto que muchos casos mejoran aparentemente sin ningún tratamiento eficaz, el pronóstico siempre debería ser esperanzador.

Diagnóstico. En esta entidad, es necesario un diagnóstico por la imagen neurorradiológico y de calidad. A menudo sorprende que un mínimo traumatismo craneal pueda causar esta entidad. En casos unilaterales, debería observarse defecto pupilar aferente relativo. La TC es superior que la RM para detectar fracturas y fragmentos óseos.

Tratamiento

1. Si puede observarse la existencia de una lesión compresiva (fragmento de hueso o hematoma), puede plantearse la reparación quirúrgica o la descompresión.
2. Si puede demostrarse que un hematoma orbitario comprime el nervio óptico, puede ser útil recurrir a una cantotomía lateral.
3. Si se cree que hay algún edema alrededor del nervio óptico que podría estar afectando su función, puede plantearse la administración de esteroides sistémicos durante unos días.
4. Si hay sangre en la vaina del nervio óptico o debajo del periostio que rodea el nervio, ésta puede drenarse.
5. La mayor parte de casos de neuropatía óptica traumática no presentan estas características. Los esfuerzos por extender la lógica del tratamiento del traumatismo de médula espinal, con dosis elevadas de esteroides intravenosos, al nervio óptico (anatómicamente muy distinto) no han sido útiles y lo mismo es aplicable a la cirugía descompresiva del canal óptico si no existe ninguna deformidad identificable. Estos dos tratamientos en apariencia no son mejores que no aplicar ningún tratamiento, en cuyo caso también es frecuente observar una recuperación espontánea.

TRASTORNOS DE LA SILLA TURCA Y EL QUIASMA

Introducción

La compresión del quiasma óptico habitualmente causa hemianopsia bitemporal, ya que las fibras que activan el campo temporal de cada ojo decusan para alcanzar el tracto óptico contralateral. La causa más corriente de lesión quiasmática es la compresión por un tumor, más concretamente un adenoma hipofisario. Si el adenoma segrega prolactina, el cuadro clínico puede incluir pérdida de la libido, amenorrea y galactorrea causadas por el desequilibrio hormonal. Pueden producirse alteraciones del campo bitemporal debido a una hemorragia repentina en un tumor hipofisario (apoplejía hipofisaria), que también puede causar oftalmoplejía aguda a medida que la sangre se filtra en el seno cavernoso. Los craneofaringiomas son más frecuentes en niños y suelen incluir espacios quísticos y depósitos de calcio; en ocasiones comprimen el quiasma desde arriba. Otras causas de lesión quiasmática son los quistes de la hendidura de Rathke, los meningiomas y el traumatismo, mientras que la enfermedad intrínseca puede adquirir la forma de una desmielinización o de un glioma expansivo.

Cuadro clínico

La compresión quiasmática suele conducir a hemianopsia bitemporal, ya que las fibras que activan el campo temporal de cada ojo decusan a través del quiasma. La compresión incipiente desde arriba (adenomas hipofisarios) puede causar alteraciones bitemporales superiores, mientras que la compresión desde abajo (p. ej., craneofaringioma) produce alteraciones bitemporales inferiores. Si el quiasma está fijado anteriormente, la compresión del tracto óptico puede causar hemianopsia homónima, mientras que en un quiasma fijado posteriormente puede observarse compresión del nervio óptico debida a un tumor. Si la región de uno de los nervios ópticos posteriores está afectada, el escotoma central o completo ipsolateral puede acompañarse de una alteración superotemporal en el ojo contralateral, lo que se conoce conjuntamente como escotoma de la unión. En la tabla 15-8 se resumen las diversas complicaciones visuales de los tumores de la silla turca.

Tratamiento

1. La resección quirúrgica es el tratamiento de elección de los adenomas hipofisarios causantes de pérdida visual. El abordaje suele ser transesfenoidal. A menudo se realiza cirugía hipofisaria muy poco invasiva mediante endoscopia, y en algunos casos también un abordaje intracraneal, sobre todo cuando se trata de meningiomas.
2. Los prolactinomas pueden reducirse en respuesta a agonistas dopaminérgicos como

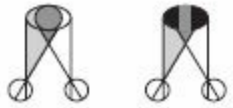
cabergolina y bromocriptina.

3. Los tumores que segregan somatostatina pueden responder a análogos de la somatostatina como el octreótido combinado con cirugía.
4. En ocasiones puede recurrirse a la radioterapia para tratar el tumor residual.

Pronóstico

1. En una serie de 289 pacientes con pérdida visual (Mortini, 2005), tras la resección del adenoma hipofisario se observó normalización de las alteraciones visuales en un 40,5 % de los pacientes y mejoría de algún tipo en un 51,2 %.
2. Las complicaciones de la resección del tumor son fuga de LCR, meningitis, neuropatías craneales, diabetes insípida, pérdida de la visión causada por lesión quiasmática o del nervio óptico y, de forma excepcional, muerte.

TABLA 15-8 **Síntomas visuales de las lesiones de la silla turca**

Defecto	Localización	Ilustración
Hemianopsia bitemporal	Quiasma óptico	
Alteraciones bitemporales superiores	Quiasma incipiente (desde abajo)	
Alteraciones bitemporales inferiores	Quiasma incipiente (desde arriba)	
Alteraciones centrales, cecocentrales o de altitud	Nervio óptico (quiasma fijado posteriormente)	
Central en ojo ipsolateral Temporal superior en contralateral	Unión del nervio óptico y el quiasma	
La hemianopsia bitemporal reduce la zona de campo superpuesto dificultando la alineación de ambos ojos en casos de estrabismo latente	Diplopía horizontal (no paralítica)	
Nistagmo pendular: un ojo rota hacia el exterior y desciende, mientras que el otro lo hace hacia el interior y asciende	Quiasma o unión de mesencéfalo-diencéfalo	

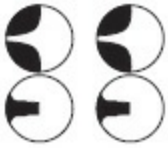
PÉRDIDA DEL CAMPO VISUAL RETROQUIASMÁTICO

Introducción

La pérdida visual detrás del quiasma óptico (tracto óptico, núcleo geniculado lateral, radiaciones ópticas, asa de Meyer, lóbulo occipital) causará una alteración del campo homónimo contralateral. Las anomalías del campo son más coherentes (tienen la misma forma en cada ojo) en el contexto de lesiones más posteriores (ostensiblemente porque las fibras del ojo izquierdo y derecho están más entremezcladas), pero esta creencia ha sido rebatida. Las lesiones del tracto óptico o del lóbulo occipital superior e inferior conjuntamente tienden a causar hemianopsia homónima. Las lesiones isquémicas del núcleo geniculado lateral pueden causar hemianopsia sectorial, la alteración del campo adquiere la forma de un sector central o de sectores superiores o inferiores, sin afectar a la parte central. Esto depende de si hay interrupción de la arteria coroidea anterior o lateral. Las lesiones de las radiaciones ópticas (que transcurren en el lóbulo parietal) o la corteza occipital superior causan alteraciones en el campo inferior, mientras que las del asa de Meyer (lóbulo temporal) o la corteza occipital inferior causan alteraciones en el campo superior (tabla 15-9). Las lesiones isquémicas del lóbulo occipital pueden producir dos fenómenos únicos:

1. Respeto macular: se produce porque el extremo occipital responsable de la visión central puede recibir un doble aporte sanguíneo desde las arterias cerebrales media y posterior.
2. Respeto del creciente temporal: sin afectación del campo más temporal del ojo contralateral a la lesión debido a la no afectación o respeto de la corteza visual primaria más anterior.

TABLA 15-9 **Pérdida visual retroquiasmática**

Localización	Defecto de campo	Características	Ilustración
Tracto óptico	Hemianopsia homónima	Habitualmente coherente	
Núcleo geniculado lateral	Henianopsia sectorial. El patrón depende de cuál es la arteria nutricia ocluida	**Arteria coroidea anterior:** sectoranopia cuádruple **Arteria coroidea posterior:** sectoranopia horizontal	
Radiación óptica	Cuadrantanopsia inferior	–	
Asa de Meyer	Cuadrantanopsia superior	–	
Corteza occipital	Hemianopsia homónima	Habitualmente coherente Respeto macular Creciente temporal	

Pronóstico

La recuperación del campo depende de la etiología. Puede observarse una recuperación del campo considerable en el caso del ictus, pero ésta tiene lugar principalmente en los primeros 6 meses posteriores al mismo.

Tratamiento

1. Si un paciente pierde la mitad del campo visual en ambos ojos, es tentador probar un prisma con la base del campo ciego para convertir el campo que no puede verse en una parte funcional del campo visual.
   a. La mayor parte de los pacientes no se adaptan bien a este tratamiento, aunque existen excepciones.
   b. El aumento del prisma oscila entre 20 y 40 dioptrías.
   c. Una modificación más reciente consiste en colocar el prisma sólo en la mitad superior o inferior de la lente. Esto puede ser más tolerable.

2. Los pacientes con hemianopsia homónima izquierda tienen problemas para encontrar el inicio de la línea siguiente cuando leen. Puede serles de ayuda utilizar una regla o un cordel en el extremo izquierdo de la página.

3. Los pacientes con hemianopsia homónima derecha se confunden y saltan a la línea superior o inferior cuando leen. Puede serles útil utilizar el dedo índice para centrarse en una única línea.

4. Por último, algunos especialistas defienden el tratamiento visual restitutivo, en el que

intervienen estímulos visuales repetitivos a lo largo de la zona de transición entre el escotoma y el campo visual intacto. Aunque en algunos estudios se ha observado una expansión del campo de pocos grados comparado con los controles, la mejoría puede ser simplemente el resultado de un aumento de la relajación y la frecuencia de los movimientos sacádicos en el campo hemianópsico. Una vez controlada la fijación, no se ha observado mejoría objetiva ni tan siquiera cuando los pacientes han comunicado una mejoría subjetiva.

PÉRDIDA VISUAL NO ORGÁNICA

La pérdida visual no orgánica puede aparecer asociada a la creencia del paciente de que los síntomas son reales, en cuyo caso se habla de un trastorno de conversión. Por otro lado, es posible que algunos pacientes pretendan sufrir pérdida visual de manera consciente, en cuyo caso se utiliza el término «patomimia».

Trastorno de conversión

Introducción

Es uno de los primeros trastornos psiquiátricos que despertó interés en los tiempos modernos; sigue siendo una parte importante de cualquier práctica neurológica. La frecuencia es especialmente elevada en el ámbito de la neurooftalmología, pues en el momento de la remisión ya se ha descartado la existencia de una enfermedad estructural clara.

Fisiopatología

Freud creía que el síntoma sustituía un conflicto reprimido. En algunos estudios se han observado diagnósticos psiquiátricos en alrededor del 50 % de los casos, aunque sólo en una proporción reducida de los pacientes se comprobó abuso en la infancia. En un estudio se constató que hasta en el 86 % de los casos influía la obtención de algún beneficio económico.

Pronóstico

Incluso sin ningún tipo de tratamiento, los síntomas desaparecen con el tiempo en la mayoría de los casos.

Diagnóstico

Es difícil establecer un diagnóstico de pérdida visual no orgánica, pero algunas observaciones corroboran el diagnóstico:

1. Pérdida visual monocular grave con una exploración ocular normal Y sin defecto pupilar aferente.
2. Escotoma central sin pérdida considerable de la agudeza visual.
3. Pérdida del campo visual en forma de estrella o espiral.
4. Escasa variabilidad en las distintas pruebas y dentro de la misma.
5. Confusión entre hemianopsia y pérdida monocular: algunos pacientes que creen que

cada ojo ve un lado del campo visual mostrarán el siguiente patrón no orgánico: disminución de la visión en un ojo, hemianopsia ipsolateral en la prueba del ojo «afectado», campos completos en el ojo no afectado y hemianopsia completa hacia el lado afectado al realizar pruebas con ambos ojos abiertos.

Hay otras muchas pruebas muy fiables que sirven para llegar a esta conclusión (tabla 15-10).

Tratamiento

La tentación es solicitar ayuda al psiquiatra para resolver el problema, pero no siempre es necesario. En muchos casos la enfermedad se debe a un estrés temporal, y con el tiempo se resuelve sola.

ALUCINACIONES VISUALES E ILUSIONES

Introducción

Las alucinaciones visuales consisten en la percepción de estímulos visuales que no existen pero que el paciente cree reales. Las ilusiones describen fenómenos visuales que son identificados por el paciente como que no reflejan la realidad. Aparecen en varios contextos, con causas que van de lesiones psiquiátricas a puras lesiones estructurales de las vías visuales.

TABLA 15-10 Pruebas para detectar pérdida visual no orgánica

Pruebas para la pérdida visual grave	
Técnica de choque	Se muestra al paciente una frase graciosa o emocionalmente evocadora con una letra demasiado pequeña para que pueda leerla, y se espera una reacción apropiada que ponga de manifiesto que la agudeza es mejor de lo que el paciente afirma.
Efecto Narciso	Se hace girar un espejo delante del paciente y se observa si hay seguimiento con la mirada.
	Nistagmos optocinéticos: se hace girar un tambor optocinético delante del paciente. Si no puede suprimirse el nistagmo optocinético quiere decir que la agudeza es superior a 20/200.
Pruebas de patomimia	
Propiocepción	Pedir al paciente que junte los dedos delante de él, tarea que puede realizarse fácilmente sólo con propiocepción. El paciente que simula a menudo cree que es necesario ver, por lo que será incapaz de llevar a cabo la prueba.
Signo de John Hancock	El paciente que simula no es capaz de firmar, si bien para ello no es necesario ver.
Elección forzada	Prueba: se pide al paciente que elija la respuesta correcta de dos tareas distintas. Incluso sin ver, el resultado debería ser del 50 %, pero en los pacientes que simulan a menudo es muy inferior.

Pérdida visual unilateral	
Prueba de los prismas	Colocar un prisma con base hacia afuera de cuatro dioptrías delante del ojo afectado mientras se pide al paciente que fije la vista en una carta de Snellen. Si el examinador detecta movimiento ocular o el paciente sufre diplopía, la agudeza es próxima a la de la carta de Snellen.
Prueba del cristal rojo-verde	Se da al paciente una lámina con letras rojas y verdes para que la mire con unas gafas con un cristal rojo y otro verde. Si el ojo derecho (detrás del cristal rojo) es ciego, el paciente sólo debería poder ver las letras de color verde. Puesto que el paciente desconoce qué letras son rojas y cuáles verdes, no puede falsearse la prueba. Puede conseguirse un efecto parecido utilizando gafas polarizadas con una lámina de letras polarizadas.
Pruebas para pérdida de campo periférico	
Pérdida de campo tubular	Colocar al paciente delante de una pizarra tangente y comprobar sus campos visuales con un objetivo de 2 mm, a 1 m de distancia. Marcar el alcance del campo visual preservado con tiza. A continuación volver a hacer la prueba a 2 m utilizando un estímulo de 4 mm. La óptica ocular requiere que el diámetro de campo aumente a mayor distancia, pero en los casos no orgánicos a menudo se mantiene del mismo tamaño.
Prueba de «fuerza»	Mientras se pide al paciente que fije el ojo en la nariz del examinador, se le explica que lo que se está comprobando es la fuerza. Se le pide que cierre los puños con los brazos extendidos. En el caso de pérdida visual no orgánica, los resultados difieren considerablemente de la prueba de campo confrontativa.

Fisiopatología

Vale la pena comentar varios tipos. Las alucinosis pedunculares son alucinaciones vividas, complejas y recurrentes que pueden aparecer en pacientes con lesiones mesencefálicas. En algunos casos, éstas reflejan afectación de los sistemas reticulares ascendentes. Charles Bonnet describió un síndrome en el que los pacientes con pérdida visual por casi cualquier causa ven ilusiones visuales complejas, probablemente debido a un fenómeno de liberación de la desaferenciación (visión reducida). Aunque a menudo se afirma que son imágenes agradables e inofensivas, pueden ser molestas y muchos pacientes piden que se les tranquilice asegurándoles que no se trata de ninguna enfermedad psicológica. Las alteraciones del lóbulo occipital relacionadas con las crisis epilépticas, el ictus o la variante de Heidenhain de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob tienden a causar alucinaciones geométricas más simples. Las migrañas probablemente son la causa más habitual de alucinaciones visuales corticales, a menudo causantes de patrones geométricos que se denominan espectros de fortificación. Es posible que la palinosia (la persistencia anómala de imágenes) aparezca al tomar algunos fármacos, así como en alteraciones de las vías visuales posteriores a causa de una crisis epiléptica, un ictus o un tumor. En algunos casos, la palinopsia se manifiesta como las huellas de una imagen o una mancha detrás de un objetivo visual en movimiento. Ciertos fármacos como la nefazodona, el clomifeno, el baclofeno y el topiramato pueden causar palinopsia.

Pronóstico

Depende de la causa, pero en general es bueno incluso sin tratamiento. En el caso de la palinopsia inducida por fármacos, los síntomas pueden persistir durante meses después de haber dejado de tomar el medicamento responsable.

Diagnóstico

A los pacientes con pérdida visual grave se les debería preguntar acerca de la presencia de alucinaciones visuales, ya que a menudo el síndrome de Charles Bonnet pasa desapercibido.

Tratamiento

1. Los pacientes con síndrome de Charles Bonnet necesitan que se les tranquilice diciéndoles que no es ninguna enfermedad psiquiátrica. En general, responden bien a la carbamazepina.
2. Las auras migrañosas pueden no responder al tratamiento frustrado, pero su frecuencia puede disminuir con medicamentos profilácticos contra la migraña como ácido valproico, topiramato, amitriptilina y propranolol.

Bibliografía

Albert DM, Jakobiec FA, eds. *Principles and Practice of Ophthalmology,* Vol 4. Philadelphia: WB Saunders; 1994.

Arnold A. Treatment of anterior ischemic optic neuropathy. *Semin Ophthalmol.* 2002;17:39–46.

Barnett JH, Bernstein EF, Callow AD, et al. The Amaurosis Fugax Study Group: amaurosis fugax (transient monocular blindness): a consensus statement. In: Bernstein EF, ed. *Amaurosis Fugax.* New York: SpringerVerlag; 1988.

Beck RW, Trobe JD. Optic Neuritis Study Group: the Optic Neuritis Treatment Trial: putting the results in perspective. *Ophthalmology.* 1995;15:131–135.

Beck RW, Trobe JD. Optic Neuritis Study Group: what have we learned from the Optic Neuritis Treatment Trial? *Ophthalmology* 1995;102:1504–1508.

Bienfang DC. Neuroophthalmology of the pupil and accommodation. In: Albert DM, Jakobiec FA, eds. *Principles and Practice of Ophthalmology,* Vol 4. Philadelphia: WB Saunders; 1994:2470–2482.

Bienfang DC, Kurtz D. Management of functional visual loss. *J Am Optom Assoc.* 1998;69:12–21.

Borruat FX, Schatz NJ, Glaser JS, et al. Radiation optic neuropathy: report of cases, role of hyperbaric oxygen therapy, and literature review. *Neuroophthalmology.* 1996;16:255–266.

Bray WH, Giangiacomo J, Ide CH. Orbital apex syndrome. *Surv Ophthalmol.* 1987;32(2): 136–140.

Brazis PW. Clinical review: the surgical treatment of idiopathic pseudotumour cerebri

(idiopathic intracranial hypertension). *Cephalalgia.* 2008;28(12):1361–1373.
Capo H, Guyton DL. Ipsilateral hypotropia after cataract surgery. *Ophthalmology.* 1996;103: 721–730.
Devere TR, Lee AG, Hamill MB, et al. Acquired supranuclear ocular motor paresis following cardiovascular surgery. *J Neuroophthalmol.* 1997;17(3):189–193.
Donahue SP, Lavin PJM, Mahoney B, et al. Skew deviation and inferior oblique palsy. *Am J Ophthalmol.* 2001;132:751–756.
Feldon SE. Visual outcomes comparing surgical techniques for management of severe idiopathic intracranial hypertension. *Neurosurg Focus.* 2007;23(5):E6.
Foroozan R. Chiasmal syndromes. *Curr Opin Ophthalmol.* 2003;14(6):325–331.
Gottlob I, Catalano RA, Reinecke RD. Surgical management of oculomotor palsy. *Am J Ophthalmol.* 1991;111:71–76.
Guillain G, Mollaret P. Deux cas de myoclonies synchrones et rhythmées velo-pharyngolaryngo-oculodiaphragmatiques. Le problème anatomique et physiopathologique de ce syndrome. *Rev Neurol. (Paris)* 1931;2:545–566.
Hayreh SS. Anterior ischemic optic neuropathy. Terminology and pathogenesis. *Br J Ophthalmol*. 1974; 58(12):955–963.
Helveston EM. The relationship of extraocular muscle problems to floor fractures. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1977;83:660–662.
Helveston EM, Grossman RD. Extraocular muscle lacerations. *Am J Ophthalmol.* 1976;81: 754–760.
Inocencio FP, Ballecer R. Tuberculosis granuloma in the midbrain causing wall-eyed bilateral internuclear ophthalmoplegia (Webino). *J Clin Neuroophthalmol.* 1985;5(1):31–35.
Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group. Optic nerve decompression surgery for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) is not effective and may be harmful. *JAMA.* 1995;273(8):625–632.
Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *CHAMPS Study Group. N Engl J Med*. 2000;343(13):898–904.
Kitchens J, Kinder J, Oetting T. The drawstring temporary tarsorrhaphy technique. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:187–190.
Kohn R, Hepler R. Management of limited rhinoorbital mucormycosis without exenteration. *Ophthalmology.* 1985;92:1440–1444.
Leber. Ueber hereditaer und congenital angelegk Sehnervenleiden, Graefes. *Arch Ophthalmol*. 1871; 17:249–291.
Lee MS, Smith SD, Galor A, et al. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2006:54(10):3306–3309.
Leigh RJ, Tomsak RL. Drug treatments for eye movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(1):1–4.
Leigh RJ, Zee DS, eds. *The Neurology of Eye Movements,* 2nd ed. Philadelphia: FA Davis Co; 1991.

Leigh RJ, Zee DS. Diagnosis of central disorders of ocular motility. In: Leigh RJ, Zee DS, eds. *The Neurology of Eye Movements,* 2nd ed. Philadelphia: FA Davis Co; 1991:407.

Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet.* 2004;364(9451):2106–2112.

Levin LA, Beck RW, Joseph MP, et al. The treatment of traumatic optic neuropathy. *Ophthalmology.* 1999;106:1268–1277.

Liu GT, Glaser JS, Schatz NJ, et al. Visual morbidity in giant cell arteritis: clinical characteristics and prognosis for vision. *Ophthalmology.* 1994;101:1779–1785.

Mashima Y, Hiida Y, Oguchi Y. Remission of Leber's hereditary optic neuropathy with idebenone. *Lancet.* 1992;340:328–369.

McCord CD. *Eyelid Surgery: Principles and Techniques.* Philadelphia: Lippincott–Raven; 1995.

Miller NR, Newman NJ. *Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-ophthalmology,* 5th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1998.

Morales J, Brown SM, AbdulRahim AS, et al. Ocular effects of apraclonidine in Horner syndrome. *Arch Ophthalmol.* 2000;118(7):951–954.

Mortini P, Losa M, Barzaghi R, et al. Results of transsphenoidal surgery in a large series of patients with pituitary adenoma. *Neurosurgery.* 2005;56(6):1222–1233; discussion 1233.

Regillo CD, Brown GC, Savino PJ, et al. Diabetic papillopathy: patient characteristics and fundus findings. *Arch Ophthalmol.* 1995;113:889–895.

Repka MX, Lam GC, Morrison NA. The efficacy of botulinum neurotoxin A for the treatment of complete and partially recovered chronic sixth nerve palsy. *J Pediatr Ophthalmol Strabis*. 1994;31:79–83.

Rizzo JF, Lessell S. Tobacco amblyopia. *Am J Ophthalmol.* 1993;116:84–87.

Rosenbaum JT, Simpson J, Neuwelt CM. Successful treatment of optic neuropathy in association with systemic lupus erythematosis using intravenous cyclophosphamide. *Br J Ophthalmol*. 1997;81:130–132.

Rossi PW, Kheyfets S, Reding MJ. Fresnel prisms improve visual perception in stroke patients with homonymous hemianopia or unilateral visual neglect. *Neurology.* 1990;40:1597–1599.

Rothrock JF. Successful treatment of persistent migraine aura with divalproex sodium. *Neurology.* 1997;48:261–262.

Rush JA. Pseudotumor cerebri. *Mayo Clin Proc.* 1980;55:541–546.

Schoser BG, Pongratz D. Extraocular mitochondrial myopathies and their differential diagnoses. *Strabismus.* 2006;14(2):107–113.

Schwartz MA, Selhorst JB, Ochs AL, et al. Oculomasticatory myorhythmia: a unique movement disorder occurring in Whipple's disease. *Ann Neurol.* 1986;20(6):677–683.

Sedwick L, Boghen D, Moster M. How to handle the pressure or too much of a good thing. *Surv Ophthalmol.* 1996;40:307–311.

Shorr N, Christenbury JD, Goldberg RA. Management of ptosis in chronic progressive ophthalmoplegia. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 1987;3:141–145.

Spoor TC, Garrity JA, Ramocki JM. *Atlas of Neuro-ophthalmic Surgery.* Blue Bell, PA: Field and Wood; 1992.

Swash M. Visual perseverations in temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1979; 42:569–571.

Von Noorden GK, Helveston EM. *Strabismus: A Decision Making Approach.* St. Louis: Mosby; 1994.

Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology.* 2006;66(10):1485–1489.

Wright KW. *Color Atlas of Ophthalmic Surgery: Strabismus.* Philadelphia: JB Lippincott Co; 1991.

ENCEFALOPATÍAS TÓXICAS Y METABÓLICAS

Martin A. Samuels

16

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA (PORTOSISTÉMICA)

Introducción

1. La expresión encefalopatía hepática se aplica a las manifestaciones neurológicas de la insuficiencia hepática.
2. Las categorías clínicas de la encefalopatía hepática son:
- **a.** Encefalopatía hepática aguda.
- **b.** Encefalopatía hepática recurrente crónica.
- **c.** Encefalopatía hepática progresiva crónica.
  - **1)** Enfermedad de Wilson.
  - **2)** Degeneración hepatocerebral no wilsoniana adquirida.

Fisiopatología

1. La condición indispensable para que se origine una encefalopatía hepática es que aparezca una derivación de sangre de la circulación portal hacia la circulación general, con una función antitóxica inadecuada del hígado.
2. Esto puede deberse una hepatopatía endógena (p. ej., hepatitis, cirrosis), a derivaciones portosistémicas (intrahepáticas o extrahepáticas) o a ambas.
3. Los datos clínicos y experimentales confirman dos posibles mecanismos causantes de los efectos neurológicos de la derivación portosistémica de la sangre.
- **a.** Las sustancias endógenas similares a las benzodiazepinas no se metabolizan por completo en el hígado y, por tanto, llegan al cerebro y se unen a los receptores del ácido γ-aminobutírico (GABA), lo que produce una inhibición excesiva de la función neuronal y origina una encefalopatía. El efecto positivo del flumazenilo, un antagonista de las benzodiazepinas, puede estar relacionado con este mecanismo.
- **b.** El amoníaco que no se ha eliminado completamente en el ciclo hepático de la urea alcanza el cerebro, donde es metabolizado con normalidad por el sistema glutamato-glutamina en los astrocitos. Cuando este sistema se satura, el amoníaco llega a las neuronas (para las que es tóxico), lo que provoca la encefalopatía. Los cambios habituales de los astrocitos que se observan en todos los tipos de encefalopatía hepática (gliosis de tipo II en la enfermedad de Alzheimer) pueden estar causados por el aumento de la función antitóxica del sistema glutamato-glutamina en estas células. La mejoría de la encefalopatía hepática al reducir la concentración sérica de amoníaco se considera una confirmación de este mecanismo.

Pronóstico

1. La encefalopatía hepática puede ser aguda, recurrente, subaguda o crónica.
2. El pronóstico depende de la causa subyacente.

Diagnóstico

1. Las principales manifestaciones clínicas de la encefalopatía hepática son:
   a. Alteración del nivel de consciencia, como confusión con o sin agitación (delírium), somnolencia, estupor y coma.
   b. Trastornos del movimiento, los más frecuentes son asterixis, mioclonías y temblores.
   c. Los signos y síntomas de la enfermedad de la vía corticoespinal son habituales (p. ej., debilidad en las extremidades inferiores, espasticidad, hiperreflexia y signo de Babinski) y en algunos casos son la única manifestación de la encefalopatía hepática («paraplejía hepática»).
   d. Los síntomas y los signos extrapiramidales (p. ej., rigidez, bradicinesia y disartria) son frecuentes, en particular si se trata de degeneraciones hepatocerebrales crónicas.
2. La encefalopatía hepática es una opción que hay tener en cuenta cuando un paciente con encefalopatía de origen desconocido padezca hepatopatía, derivación portosistémica o ambas. El diagnóstico es más probable cuando:
   a. La concentración sanguínea de amoníaco es elevada. Es posible que la concentración arterial de amoníaco guarde una relación más directa con el estado clínico que la concentración venosa, pero ambas son poco fiables.
   b. Se observa hiperseñal en los ganglios basales (en particular el putamen y el globo pálido) en las imágenes de resonancia magnética (RM) ponderadas en T_1. Esta señal puede corresponder al depósito de sustancias paramagnéticas (p. ej., manganeso y cobre), aunque se desconoce la causa de este depósito.
   c. En el electroencefalograma (EEG) se observan ondas agudas trifásicas de gran amplitud. A pesar de que no es específica para la encefalopatía hepática, esta observación indica un origen metabólico.

Tratamiento

1. Reducir los fármacos sedantes a un mínimo.
2. Corregir las alteraciones de líquidos y electrólitos.
3. Tratar las infecciones concurrentes.
4. Reducir la cantidad de proteínas mediante:

a. La detección y el tratamiento de cualquier hemorragia digestiva.

b. La prescripción de una dieta baja en proteínas, pero con las calorías suficientes para evitar la proteinólisis. Un litro de solución glucosada al 10% aporta 400 kcal. Cuando sea posible la alimentación por vía nasogástrica, puede administrarse una solución glucosada al 10% y lípidos para aportar unas 25 (kcal/kg)/día. La dieta debería complementarse con vitaminas (1 mg/día de folato, 10 mg/día de vitamina K y multivitamínicos).

c. La administración de laxantes para facilitar la eliminación de cualquier resto de proteínas del intestino. Pueden administrarse 20 ml de citrato de magnesio o 50 g de sorbitol en 200 ml de agua por vía oral (v.o.) o a través de una sonda nasogástrica.

d. La administración de lactulosa (un disacárido sintético que no puede digerirse en la porción superior del tubo digestivo) permite a las bacterias del colon metabolizar este glúcido, lo que produce iones de hidrógeno que convierten el amoníaco (NH_3) en amonio (NH_4). La lactulosa no es neurotóxica y se elimina con las heces. Pueden administrarse 30-50 ml (0,65 g/ml) de lactulosa v.o., con una sonda nasogástrica o con un enema de retención 3 veces/día.

5. Es posible que el flumazenilo (0,2 mg/min por vía intravenosa [i.v.]) tenga un efecto positivo transitorio en la encefalopatía.

6. El trasplante de hígado puede salvar la vida a los pacientes con insuficiencia hepática e invierte la mayor parte de las manifestaciones neurológicas de la encefalopatía hepática. En general, cuanto más tiempo se haya padecido encefalopatía, menores serán las probabilidades de que mejore con un trasplante de hígado.

HIPEROSMOLARIDAD E HIPERTONÍA

Introducción

1. La hiperosmolaridad se define como una osmolaridad sérica mayor de 325 mOsm/l.
2. La osmolaridad puede cuantificarse directamente o estimarse utilizando la siguiente fórmula:

$$2(Na^+ + K^+) + \frac{\text{glucosa}}{18} + \frac{\text{urea}}{2,8}$$

3. La diferencia entre el valor de osmolaridad cuantificado y el calculado es la diferencia osmolar (habitualmente 10).
4. La osmolaridad efectiva recibe el nombre de tonicidad. Las sustancias que atraviesan libremente las membranas celulares (p. ej., la urea) pueden aumentar la osmolaridad, pero tienen un efecto escaso o nulo sobre la tonicidad.

Fisiopatología

1. Como puede apreciarse de los determinantes de la osmolaridad, en la mayor parte de contextos clínicos, la hiperosmolaridad está causada por hipernatremia, hiperglucemia, uremia o por la adición yatrógena de osmoles extrínsecos (p. ej., alcoholes, manitol, glicerol).
2. La *hipernatremia* se define como una concentración sérica de sodio (Na) superior a 145 mEq/l. En todos los tejidos distintos de los del sistema nervioso, la hipernatremia atrae el agua intracelular, lo que provoca contracción celular. El sistema nervioso es único porque es capaz de generar solutos (p. ej., osmoles idiógenos) como glutamina y taurina para minimizar la contracción celular. Cuando la hipernatremia es prolongada o inusualmente intensa (concentración sérica de Na superior a 160 mEq/l), estos mecanismos fallan, lo que produce encefalopatía. Cuando hay hipernatremia, aumenta la sed y se libera vasopresina (ADH), lo que produce retención renal de agua pura y así disminuye la concentración sérica de Na hacia niveles normales. Debido a ello, la hipernatremia se debe a la ausencia de sed, a una liberación o efecto insuficientes de la vasopresina, a una pérdida de líquido hipotónico o a una retención de Na.
3. La *hiperglucemia* casi siempre se debe a diabetes mellitus, causada tanto por una producción insuficiente de insulina como por una resistencia a la insulina en el órgano diana. En los pacientes neurológicos, esto suele desencadenarse por la utilización terapéutica de glucocorticoides y algunos fármacos antiepilépticos, como la fenitoína.
4. La *uremia* se debe a insuficiencia renal o a una perfusión renal insuficiente (uremia prerrenal).

5. La ingestión de alcoholes (p. ej., etanol, metanol) contribuye a la diferencia osmolar, por lo que aumentan la osmolaridad y la tonicidad.
6. Los fármacos *hiperosmolares,* como el manitol o el glicerol, suelen prescribirse a pacientes neurológicos y pueden provocar hiperosmolaridad.
7. La velocidad de cambio del metabolito es importante en todas las encefalopatías metabólicas, y los incrementos o las disminuciones más lentos se toleran mejor que los agudos.

Pronóstico

1. La hiperosmolaridad suele producir una encefalopatía generalizada sin localizar o sin características lateralizantes, pero una lesión focal subyacente (p. ej., ictus, esclerosis múltiple, neoplasia) puede convertirse en sintomática por el efecto de la tensión metabólica de un estado hiperosmolar.
2. El pronóstico de la hiperosmolaridad es positivo, aunque las perspectivas a largo plazo dependen de la causa.
3. Por razones desconocidas, la hiperosmolaridad por sí sola (en particular la causada por hiperglucemia) puede provocar crisis epilépticas parciales, incluso cuando una exploración minuciosa no consiga detectar ninguna lesión subyacente. Estas crisis suelen mejorar con rapidez cuando se reduce la concentración sérica de glucosa.

Diagnóstico

1. El diagnóstico se lleva a cabo mediante el cálculo de la osmolaridad sérica con la fórmula $2(Na^+ + K^+)$ + glucosa/18 + urea/2,8 y la medición directa de la osmolaridad utilizando el descenso del punto de congelación.
2. La diferencia entre la osmolaridad cuantificada y la calculada se denomina «diferencia osmolar», que en circunstancias normales debería ser inferior a 10 mOsm/l.
3. Un aumento de la diferencia osmolar refleja la presencia de solutos, como alcoholes, etilenglicol o sustancias terapéuticas como manitol, sorbitol o glicerol.

Tratamiento

1. Calcular las pérdidas de agua mediante este enfoque:
   a. Calcular el agua corporal total normal (ACTN) con la fórmula siguiente:
   Peso (en kg) × 0,6 = ACTN
   b. Calcular el Na corporal total (SCT) como sigue:
   ACTN × 140 mEq/l = SCT
   c. Calcular el contenido corporal de agua del paciente (CCA) con la fórmula siguiente:

SCT / concentración sérica de Na del paciente = CCA

d. Calcular la carencia de agua del paciente (CA) con la fórmula siguiente:

$$ACTN - CCA = CA$$

2. Sustituir las pérdidas de agua para conseguir que la concentración sérica de Na no disminuya a más de 2 mEq/l/h utilizando:

a. Solución salina isotónica en los pacientes hipovolémicos (los que padecen uremia y/o hipotensión arterial).

b. Agua en los pacientes hipervolémicos.

c. Diálisis renal cuando se observe insuficiencia renal aguda o crónica.

3. Si se observa hiperglucemia, se administra insulina (realizando mediciones frecuentes de la glucemia).

a. La insulina i.m. y s.c. puede absorberse de forma impredecible, en especial en pacientes hipovolémicos, dada la escasa perfusión hística.

b. La administración de 0,1 UI/kg de insulina de acción rápida mediante inyección i.v. rápida seguida de 0,05 (UI/kg)/h mediante infusión i.v. continua suele ser suficiente para reducir la glucemia de forma adecuada y segura.

HIPONATREMIA

Introducción

La hiponatremia se define como una concentración sérica de Na inferior a 125 mEq/l.

Fisiopatología

1. La hipotonía se asocia a hiponatremia, pero esta última puede ser isotónica (p. ej., infusión i.v. de soluciones escasas en sales, hiperlipidemia o hiperproteinemia), hipertónica (hiperglucemia, manitol) o hipotónica (alteración de la excreción de agua libre o una enorme carga de agua libre, como la que aparece en la necesidad psicógena de beber agua).

2. La tonicidad (osmolaridad efectiva) se determina en el laboratorio clínico. La diferencia entre la osmolaridad calculada y la cuantificada (diferencia osmolar) no debería exceder los 10 mOsm/l (v. apartado anterior sobre el tratamiento de la hipernatremia).

Pronóstico

1. El pronóstico de la hiponatremia depende de la velocidad y de la magnitud del descenso de la concentración sérica de Na y del motivo que la provoca.

2. En la hiponatremia aguda (unas horas de duración o menos), las crisis epilépticas y el edema cerebral grave pueden ser potencialmente mortales muy deprisa a concentraciones séricas de Na tan elevadas como 125 mEq/l, en cambio es posible que los pacientes toleren concentraciones séricas muy bajas (incluso por debajo de 110 mEq/l) cuando el proceso tiene una aparición lenta. Una corrección rápida de la hiponatremia aguda puede salvar la vida del paciente, mientras que en la hiponatremia crónica suele ser peligrosa. Las células del sistema nervioso compensan la hiponatremia crónica excretando solutos para evitar la retención de agua. Cuando la concentración sérica de Na aumenta con rapidez, las células del cerebro pueden contraerse de forma brusca, lo que provoca desmielinización osmótica (que antes recibía el nombre de mielinólisis central y extraprotuberancial).

3. La causa de la hiponatremia hipotónica se determina con mayor exactitud cuando se dividen todas las posibilidades en tres categorías, en función de la estimación clínica del estado del espacio del líquido extracelular. La tensión arterial y el ritmo cardíaco con mediciones ortostáticas, el grado de congestión de las venas del cuello y la presencia o ausencia del tercer tono cardíaco (T_3) permiten clasificar a todos los pacientes que sufren hiponatremia hipotónica en tres tipos:

   a. Hipovolémicos (menor volemia efectiva): hipotensión arterial, taquicardia que

empeora en posición ortostática.

b. Hipervolémicos (estados edematosos).

c. Isovolémicos (retención de agua libre).

Diagnóstico

1. El diagnóstico se lleva a cabo mediante cuantificaciones de la concentración de Na y de la osmolaridad séricas, seguidas de una evaluación del volumen de líquido extracelular.

2. Los principales diagnósticos en cada categoría son:

a. Hiponatremia hipertónica.

1) Alcoholes.

2) Glúcidos.

b. Hiponatremia isotónica (falsa o seudohiponatremia).

1) Lípidos.

2) Proteínas.

c. Hiponatremia hipotónica.

1) Hipovolémica.

a) Pérdidas digestivas de Na.

b) Hemorragia.

c) Pérdida de sal renal (incluido el síndrome de pérdida de sal cerebral).

d) Exceso de fármacos diuréticos.

e) Insuficiencia suprarrenal.

2) Hipervolémica.

a) Insuficiencia cardíaca congestiva.

b) Insuficiencia hepática con ascitis.

c) Síndrome nefrótico.

3) Hiponatremia isovolémica.

a) Síndrome de secreción inadecuada de vasopresina.

b) Potomanía.

c) Insuficiencia renal aguda y crónica.

d) Reajuste del estado osmótico (síndrome de la célula enferma).

Tratamiento

1. Hiponatremia hipertónica.

a. Tratar el trastorno subyacente (p. ej., hiperglucemia, exposición a manitol).

b. Restituir sólo las pérdidas de sal estimadas.

2. Hiponatremia isotónica.

a. No administrar tratamiento líquido para los trastornos de seudohiponatremia (p. ej., hiperlipidemia, hiperproteinemia).

b. Reducir la administración de soluciones con poco Na cuando sea posible (solución glucosada, manitol).

3. Hiponatremia hipotónica.

a. Hiponatremia hipotónica hipovolémica.

1) Restituir el volumen con solución salina isotónica.

2) Tratar las enfermedades renales, suprarrenales y gastroenterológicas subyacentes.

3) Identificar y tratar las causas de la pérdida de sal cerebral (p. ej., hemorragia intracerebral o subaracnoidea).

b. Hiponatremia hipotónica hipervolémica.

1) Restringir el agua libre.

2) Tratar los trastornos edematosos subyacentes (insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia hepática, síndrome nefrótico).

c. Hiponatremia hipotónica isovolémica.

1) Crónica, de aparición lenta.

a) Restringir el agua.

b) Antagonizar la vasopresina con litio, demeclociclina o conivaptán cuando la restricción de agua no haya funcionado.

2) Aguda (menos de 48 h), de aparición rápida.

a) La administración de 300-500 ml de solución salina al 3% (contiene 513 mEq/l de Na) i.v. durante 1 h servirá para corregir alrededor de 1 (mEq/l)/h durante 4 h, a continuación reducir el ritmo de corrección por debajo de 10 mEq/l durante 24 h.

b) Restringir el agua libre o administrar solución salina isotónica (0,9%).

HIPOPOTASEMIA

Introducción

La hipopotasemia es la concentración sérica de potasio inferior a 3,5 mEq/l.

Fisiopatología

1. La concentración sérica de potasio puede ser baja a causa de la alteración del equilibrio de la concentración intracelular o extracelular de potasio o debido a pérdidas excesivas de potasio (renales o extrarrenales).

2. La hipopotasemia causada por absorción excesiva de potasio celular puede deberse a:

- **a.** Insulina.
- **b.** Catecolaminas.
- **c.** Agonistas de los receptores β_2-adrenérgicos.
- **d.** Parálisis periódica hipopotasémica.
- **e.** Alcalosis.
- **f.** Hipotermia.

3. La pérdida de potasio extrarrenal (concentración de potasio en la orina inferior a 20 mEq/ día) puede estar causada por:

- **a.** Diarrea (concentración sérica de bicarbonato baja).
- **b.** Laxantes, transpiración (concentración sérica de bicarbonato normal).
- **c.** Vómitos (concentración sérica de bicarbonato alta).

4. La pérdida de potasio renal (concentración de potasio en la orina superior a 20 mEq/día) puede ser provocada por:

- **a.** Hiperreninemia.
- **b.** Hiperaldosteronismo.
- **c.** Acidosis tubular renal.
- **d.** Fármacos diuréticos.
- **e.** Hipomagnesiemia.
- **f.** Ingestión excesiva de ácido glicirrícico (regaliz).

Pronóstico

La hipopotasemia grave (concentración sérica de potasio 1,5 mEq/l) puede ser potencialmente mortal porque produce arritmia cardíaca y debilidad muscular grave.

Diagnóstico

1. El diagnóstico de la hipopotasemia se realiza determinando la concentración sérica de potasio.
2. Determinar la concentración de potasio en orina puede ser útil para saber si la pérdida de potasio es renal o extrarrenal, pero debería tenerse en cuenta que estos valores sólo son válidos cuando se acompañan de una concentración de Na alimentario y en la orina normal, porque la restricción de Na puede ocultar en parte la pérdida de potasio renal.
3. Las concentraciones séricas de bicarbonato de sodio, plasmática de renina, plasmática de aldosterona, urinaria de cloro y la tensión arterial también pueden facilitar el diagnóstico diferencial del motivo de la hipopotasemia
4. El electrocardiograma (ECG) suele mostrar un patrón característico que consiste en ondas en forma de U y un tiempo prolongado de repolarización (intervalo Q-U), una circunstancia que predispone a sufrir arritmias peligrosas.

Tratamiento

1. Cuando sea posible, corregir los problemas del equilibrio de potasio (p. ej., disminuir la administración de agonistas de los receptores β_2-adrenérgicos).
2. Restringir el sodio alimentario (por debajo de 80 mEq/día) reducirá las pérdidas renales de potasio.
3. Prescribir cloruro de potasio (KCl) v.o. para la hipopotasemia leve (30-35 mEq/día).
4. En los casos de hipopotasemia moderada (1,5-3,0 mEq/l) o grave (por debajo de 1,5 mEq/l), en especial si se acompaña de arritmia y/o debilidad muscular grave, puede administrarse KCl i.v. a un ritmo de 15 mEq durante 15 min con monitorización cardíaca continua, con el objetivo de aumentar 1 mEq/l la concentración sérica de potasio. En consecuencia, convendría disminuir el ritmo por debajo de 5 mEq/h de una solución de KCl con una concentración inferior a 60 mEq/l.

HIPERPOTASEMIA

Introducción

La hiperpotasemia es la concentración sérica de potasio superior a 5 mEq/l.

Fisiopatología

1. La hiperpotasemia se observa en circunstancias que pueden provocar, o no, un exceso generalizado de potasio.

2. Las causas habituales de la hiperpotasemia sin un exceso de potasio son:

- **a.** Lesión muscular (p. ej., traumatismo, crisis epilépticas persistentes, infarto muscular).
- **b.** Antagonistas de los receptores β_2-adrenérgicos (p. ej., propranolol).
- **c.** Resistencia a la insulina.
- **d.** Acidosis metabólica.
- **e.** Intoxicación por digitálicos.
- **f.** Relajantes musculares despolarizantes (p. ej., suxametonio).
- **g.** Parálisis periódica hiperpotasémica (mutación de los canales del sodio musculares).

3. Algunas de las causas habituales de la hiperpotasemia provocada por exceso generalizado de potasio son:

- **a.** Enfermedad de Addison.
- **b.** Carencia o antagonismo de aldosterona (p. ej., hiporreninemia, tratamiento con inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina [IECA], fármacos antiinflamatorios no esteroideos [AINE], heparina).
- **c.** Resistencia a la aldosterona (p. ej., insuficiencia renal, trastornos tubulares renales, diuréticos ahorradores de potasio).

Pronóstico

1. El pronóstico de la hiperpotasemia depende de sus efectos sobre el ECG y las membranas musculares.

2. El primer signo de hiperpotasemia suele ser un pico en la onda T del ECG, que suele aparecer con una concentración de potasio de unos 6 mEq/l. A medida que aumenta la concentración de potasio, el complejo QRS se ensancha, luego disminuye su amplitud y, por último, la onda T desaparece.

3. La debilidad muscular suele aparecer cuando la concentración de potasio supera los 8 mEq/l.

Diagnóstico

1. Se supone un caso de hiperpotasemia cuando se observa el patrón característico del ECG, en particular acompañado de debilidad y, en determinadas ocasiones, por parestesias.
2. El diagnóstico se confirma con una cuantificación de la concentración sérica de potasio.

Tratamiento

1. Cuando la hiperpotasemia se considera potencialmente mortal porque provoca cambios en el ECG y/o debilidad muscular grave, conviene tratarla protegiendo el corazón contra arritmias potencialmente mortales, favoreciendo la redistribución de potasio en las células y aumentando la eliminación de potasio.
2. Protección cardíaca: solución de gluconato cálcico al 10%, 20 ml con infusión i.v. rápida.
3. Redistribución en las células.
   a. Administración de 50 g/h de glucosa i.v.
   b. Cinco unidades de insulina mediante inyección i.v. rápida cada 15 min.
   c. Entre 10-20 mg de salbutamol con un inhalador.
4. Mejorar la eliminación de potasio.
   a. Entre 15-60 g de sulfonato sódico de poliestireno con sorbitol v.o. o 50-100 g mediante enema de retención.
   b. Hemodiálisis.
   c. Diuréticos con acción sobre el asa de Henle.
   1) Entre 40-240 mg de furosemida i.v. durante 30 min.
   2) Entre 50-100 mg de ácido etacrínico i.v. durante 30 min.
   3) Entre 1-8 mg de bumetanida i.v. durante 30 min.

HIPERCALCEMIA

Introducción

1. Algunos síndromes neurológicos aparecen con concentraciones séricas de calcio superiores a 12 mg/dl cuando la de albúmina es normal. Con una concentración sérica de albúmina baja, la de calcio ionizado es mayor y las manifestaciones neurológicas se producen a concentraciones de electrólitos inferiores.
2. La anorexia, el estreñimiento, las náuseas, la fatiga y la cefalea son algunas de las características que aparecen primero. Con mayores concentraciones de calcio aparece confusión, coma, rigidez y mioclonía. Las convulsiones son poco frecuentes.

Fisiopatología

1. En personas más jóvenes, la causa más habitual es el hiperparatiroidismo y en las de mayor edad, los tumores óseos, entre ellos la metástasis generalizada y el mieloma múltiple. La ingestión excesiva de vitamina D, la sarcoidosis y la inmovilización prolongada son causas menos frecuentes de hipercalcemia.

Pronóstico

1. Todas las características son reversibles a no ser que se haya producido una parada respiratoria.

Diagnóstico

1. Es necesario determinar las concentraciones séricas de calcio y de albúmina.
2. Cuando no se encuentre una explicación evidente para el síndrome, es necesario determinar la concentración de hormona paratiroidea y evaluar las patologías subyacentes anteriores (diagnóstico por la imagen de los huesos, radiografía de tórax, electroforesis de las proteínas séricas, inmunoelectroforesis).
3. El intervalo QT a menudo es más corto.

Tratamiento

1. El tratamiento primario es la hidratación con solución salina isotónica mediante infusión rápida. Si no hay insuficiencia cardíaca congestiva, se administran 4 l de líquidos i.v. cada 24 h.
2. En caso de síntomas graves con una concentración de Ca^{++} por encima de 12 mg/dl,

se administra calcitonina en una dosis de 4-8 UI/kg s.c. cada 6-12 h. Esto suele tener un efecto rápido.

3. El pamidronato actúa con mayor lentitud (3-5 días) pero su efecto es prolongado. Las dosis oscilan entre 30-60 mg para las concentraciones de calcio de 12-14 mg/dl, hasta 90 mg para las que superan los 16 mg/dl. El fármaco se infunde lentamente (durante unas 3 h), en 300 ml de solución salina isotónica.

CARENCIA VITAMÍNICA, DEPENDENCIA DE LAS VITAMINAS E INTOXICACIÓN POR VITAMINAS

Vitamina A

Introducción

1. La carencia de vitamina A es una causa importante de ceguera en muchas partes del mundo, pero es infrecuente en los países más desarrollados económicamente.
2. La intoxicación por vitamina A se observa en personas que siguen tratamientos multivitamínicos o que han ingerido cantidades considerables de tejido animal que concentra la vitamina A.

Fisiopatología

En muchos países en vías de desarrollo, la desnutrición general es la causa principal de carencia de vitamina A, mientras que en los países desarrollados suele relacionarse con intolerancia o con dietas poco convencionales.

Pronóstico

1. Si se tratan pronto, las manifestaciones neurológicas suelen ser totalmente reversibles.
2. Cuando ya se ha producido ceguera, poco puede hacerse para recuperar la pérdida de visión.

Diagnóstico

1. Es probable que la hemeralopía y la sequedad ocular sean los primeros síntomas de la carencia de vitamina A.
2. La piel seca y pruriginosa también es uno de los primeros síntomas de esta deficiencia.
3. La hipervitaminosis A puede provocar el síndrome del seudotumor cerebral.

Tratamiento

1. Conviene administrar 1000 UI/día de vitamina A durante 6 meses y restaurar una dieta normal.
2. Es posible que sean necesarias 100 000 UI/día de vitamina A durante 6 meses y restaurar una dieta normal para solucionar los síntomas moderados o avanzados.
3. La prescripción de vitamina A a largo plazo no es aconsejable porque puede causar un

estado de hipercoagulabilidad, con el consiguiente aumento de la presión intracraneal (PIC) (seudotumor cerebral) que podría tener su origen en una trombosis venosa cerebral. El tratamiento consiste en interrumpir la ingesta de vitamina A.

Carencia de vitamina B_1 (tiamina)

Introducción

1. La carencia de vitamina B_1 (tiamina) aparece en partes del mundo donde el arroz pulido es el alimento principal o en personas que sufren desnutrición por cualquier motivo.
2. En los países desarrollados, guarda una estrecha relación con el alcoholismo.

Fisiopatología

La tiamina es la coenzima en la catálisis de descarboxilación del ácido pirúvico y del ácido α-cetoglutárico por pirofosfato de tiamina.

Pronóstico

El tratamiento de la encefalopatía de Wernicke (una enfermedad del sistema nervioso central [SNC] causada por carencia de tiamina) suele ser bastante satisfactorio, pero cuanto más tiempo se pospone el tratamiento, mayores son las probabilidades de lesiones cerebrales irreversibles (v. apartado sobre esta patología.)

Diagnóstico

1. Debería suponerse que la carencia de tiamina se manifiesta en todas (aunque no sólo) las personas desnutridas, incluso en las alcohólicas.
2. La tríada completa de la encefalopatía de Wernicke (alteraciones mentales, ataxia y hallazgos oculomotores) sólo se manifiesta en una pequeña parte de las personas que luego son diagnosticadas con esta enfermedad cuando se someten a un estudio patológico.
3. Es posible cuantificar la excreción de tiamina durante 24 h, así como la concentración de transcetolasa en los eritrocitos.
4. Como confirmación del diagnóstico, las lesiones características de la encefalopatía de Wernicke (p. ej., pequeños cuerpos mamilares y/o necrosis periférica del tercer ventrículo del hipotálamo) son apreciables en una RM.

Tratamiento

1. 100 mg de tiamina mediante infusión i.v. rápida, seguidos de:
2. 25 mg/día de tiamina durante varios meses y restaurar una dieta normal.

Carencia de vitamina B_2 (riboflavina)

Introducción

La carencia de riboflavina tiene su origen en la desnutrición o la intolerancia.

Fisiopatología

La riboflavina es una coenzima en el sistema enzimático de las flavoproteínas.

Pronóstico

El tratamiento suele ser satisfactorio a no ser que la enfermedad esté muy avanzada.

Diagnóstico

1. La presencia de síndrome clínico de quelosis, estomatitis angular, pérdida de visión, hemeralopía, glositis y escozor en los pies en una persona susceptible indican este diagnóstico.
2. Puede cuantificarse la excreción de riboflavina a través de la orina durante 24 h (menos de 50 µg cada 24 h indica esta carencia), aunque esta técnica es poco habitual, a no ser que se trate de casos que planteen un dilema diagnóstico problemático.

Tratamiento

1. Dosis de 5 mg de riboflavina v.o. 3 veces/día.
2. El tratamiento restitutivo de vitamina A puede ayudar a mejorar los síntomas oculares causados por la riboflavina (v. apartado anterior sobre tratamiento en vitamina A).
3. Restaurar una dieta normal.

Carencia de niacina (ácido nicotínico, nicotinamida, B_3)

Introducción

La carencia de niacina (pelagra) suele asociarse a la desnutrición general y, con

frecuencia, al alcoholismo.

Fisiopatología

La niacina es la coenzima del dinucleótido de nicotinamida codeshidrogenasa para el metabolismo del alcohol, el lactato y el L-hidroxibutirato.

Pronóstico

La pelagra es mortal cuando no se trata, pero si se identifica suele responder de forma positiva al tratamiento.

Diagnóstico

1. La tríada característica de dermatitis (hipersensibilidad a la luz solar con erupción descamativa seguida por hiperpigmentación), diarrea y síntomas mentales (habitualmente un trastorno de la atención y/o del estado de ánimo seguido por confusión, somnolencia, estupor y coma) indica este diagnóstico en un contexto de desnutrición.
2. El diagnóstico puede confirmarse cuando la excreción de niacina durante 24 h es inferior a 3 mg.

Tratamiento

1. Administración de 50 mg de niacina o nicotinamida v.o. 10 veces/día durante 3 semanas.
2. En pacientes que no puedan alimentarse por v.o., es posible administrar 100 mg/día de nicotinamida i.v. durante 5-7 días
3. Restaurar una dieta normal es importante para obtener una recuperación a largo plazo.
4. Cuando se considere que además existe una carencia de piridoxina (p. ej., tratamiento con isoniazida), también conviene restituir la vitamina B_6 (piridoxina) porque es necesaria para la conversión normal del triptófano en niacina.

Carencia de vitamina B_6 (piridoxina), dependencia y toxicidad

Introducción

1. Resulta poco habitual observar casos de carencia de piridoxina en los países desarrollados, excepto en personas que toman isoniazida, un fármaco antituberculoso que es un antagonista de la piridoxina.

2. La cicloserina, la hidralazina y la penicilamina también pueden provocar carencia de piridoxina.
3. La intoxicación por piridoxina se observa en personas que toman una cantidad diaria superior a la recomendada de 2 mg por los efectos positivos percibidos de algunos tratamientos «megavitamínicos».

Fisiopatología

La piridoxina es un cofactor en la conversión del triptófano en 5-hidroxitriptófano y la conversión de la homocisteína en cistationina.

Pronóstico

En general, el tratamiento consigue una remisión total de los síntomas.

Diagnóstico

1. La carencia de piridoxina provoca neuropatía sensitiva y motora generalizada.
2. La dependencia de la piridoxina es una enfermedad recesiva autosómica inusual que provoca crisis epilépticas neonatales.
3. El consumo excesivo de piridoxina también causa neuropatía periférica.
   a. La exposición a dosis bajas (unos 50 mg/día) de piridoxina durante períodos prolongados produce neuropatía de las fibras finas.
   b. Una exposición más corta a dosis muy altas (por encima de 100 mg/día) puede causar una neuronopatía sensitiva primaria que tiene menos probabilidades de mejorar cuando se interrumpe la exposición a esta vitamina.

Tratamiento

1. Tratamiento para la carencia de piridoxina provocada por:
   a. Desnutrición: 50 mg/día v.o. durante varias semanas, seguido por 2 mg/día y restauración de una dieta normal
   b. Antagonistas de la piridoxina: 50 mg/día *sólo* durante el tiempo que se tome el antagonista
2. Tratamiento para la dependencia de la piridoxina: 10 mg con infusión i.v. rápida para detener las crisis epilépticas neonatales y, a continuación, 75 mg/día durante toda la vida.
3. Intoxicación por piridoxina: interrumpir los aportes complementarios de piridoxina.

Carencia de vitamina B_{12} (cobalamina)

Introducción

1. La carencia de vitamina B_{12} puede tener su origen en una dieta inapropiada, pero esto es infrecuente porque las necesidades diarias son bajas (2 μg/día) y las reservas corporales son elevadas (4 mg o existencias suficientes para unos 7 años).
2. Es posible que los vegetarianos estrictos que evitan la proteína animal con asiduidad padezcan carencia de cobalamina, pero este proceso requiere muchos años.
3. La amilasa salival normal es necesaria para separar la cobalamina de los alimentos. En circunstancias poco habituales (p. ej., síndrome de Sjögren), la carencia de amilasa salival puede provocar carencia de cobalamina.
4. Con mayor frecuencia, la carencia de cobalamina está causada por la imposibilidad de transportar la vitamina B_{12} desde el tubo digestivo porque no hay bastante factor intrínseco, que en la mayoría de casos tiene su origen en una gastritis autoinmunitaria (anemia perniciosa).
5. El envejecimiento por sí solo puede causar una atrofia de las células parietales gástricas suficiente para provocar una carencia de factor intrínseco y la consiguiente carencia de vitamina B_{12}.
6. En circunstacias poco frecuentes, la cobalamina ingerida es consumida (antes de ser absorbida) por un parásito (el difilobotrio, *Diphyllobothrium latum)* o bien es inaccesible a las células a causa de una carencia determinada genéticamente en una de las proteínas transportadoras de la cobalamina (transcobalamina I y II).
7. La infeccion por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) puede ser la causa de un funcionamiento incorrecto de la cobalamina a través de un mecanismo desconocido, que probablemente está relacionado con una transmetilación irregular. Esto explicaría por qué la patología de la mielopatía espongiforme inducida por el VIH es tan similar a la de la mielopatía causada por carencia de cobalamina.

Fisiopatología

1. La cobalamina está unida a la proteína R de la saliva. En el duodeno, las enzimas pancreáticas digieren la proteína R, lo que permite que la cobalamina se una al factor intrínseco que se sintetiza en las células parietales gástricas. El dímero formado por la cobalamina y el factor intrínseco es absorbido por receptores específicos en las microvellosidades del íleo distal. La cobalamina recién absorbida entra en la circulación de la vena porta unida a la transcobalamina II. La transcobalamina I está unida a la cobalamina absorbida anteriormente.
2. En el interior de las células, la cobalamina se transforma en sus dos formas activas, la metilcobalamina y la adenosilcobalamina.
   a. La metilcobalamina es la coenzima de la enzima metionina sintasa (que también recibe el nombre de metiltransferasa), que cataliza la conversion de la

homocisteína en metionina. A continuación, la cobalamina se somete a remetilación para transformarse en metilcobalamina con un grupo metilo que proviene del metiltetrahidrofolato (folato sérico). Gracias a este proceso, el folato desmetilado puede participar en la formación de timidilato, que es necesario para la síntesis de ADN. Estas reacciones entrelazadas explican por qué muchas de las manifestaciones clínicas de las carencias de vitamina B_{12} y de folato son semejantes.

b. La cobalamina también toma parte en una ruta metabólica importante que es independiente del folato. En las mitocondrias, la adenosilcobalamina actúa como coenzima para la coenzima A (CoA) metilmalonil mutasa, que cataliza la conversión del metilmalonil-CoA en succinil-CoA. En consecuencia, la homocisteína y el ácido metilmalónico actúan como marcadores biológicos para la eficacia intracelular de las dos coenzimas de la cobalamina.

Pronóstico

1. Principalmente, las características clínicas del síndrome de carencia de cobalamina son la desmielinización de las columnas lateral y posterior de la médula espinal (degeneración subaguda combinada), de la sustancia blanca del cerebro y de los nervios ópticos. También es posible que exista una neuropatía periférica.

2. Los pacientes suelen presentar parestesias en las extremidades superiores seguidas de rigidez en las piernas, lentitud a la hora de pensar y disminución de la agudeza visual. Por motivos desconocidos, la neuropatía óptica o la alteración mental pueden dominar el cuadro clínico en algunos pacientes.

3. La mayor parte de las manifestaciones de la patología son reversibles con un tratamiento adecuado, pero la enfermedad avanzada puede no responder por completo.

4. La exposición al óxido nitroso puede desencadenar una manifestación aguda de la carencia de cobalamina (anestesia parestésica), porque es un inhibidor de la metiltransferasa, una de las enzimas para las que la cobalamina es una coenzima.

Diagnóstico

1. En la extensión sanguínea periférica suelen apreciarse leucocitos polimorfonucleares hipersegmentados (con más de cinco lóbulos).

2. La médula ósea puede presentar megaloblastos (es decir, precursores de los eritrocitos con un núcleo relativamente inmaduro, en comparación con el citoplasma).

3. Las concentraciones de vitamina B_{12} suelen ser bajas.

a. Cuando éstas son inferiores a 100 pg/ml, debe plantearse la probable carencia de cobalamina.

b. Si se encuentran entre 100 pg/ml y 180 pg/ml, puede tratarse de carencia de cobalamina.

c. Cuando superan los 180 pg/ml, es improbable que se trate de carencia de cobalamina.

4. La determinación de la concentración sérica de ácido metilmalónico es la prueba más específica para detectar carencia de cobalamina intracelular; unos valores por encima de 0,5 µmol/l apuntan hacia esta patología.

5. La prueba de Schilling puede ser útil para determinar cuál es la causa de la carencia de vitamina B_{12}.

a. La fase I tiene como objetivo determinar si el paciente puede absorber vitamina B_{12} cristalina.

b. En la fase II se detecta a las personas con carencia de vitamina B_{12} debido a una carencia de factor intrínseco.

c. La fase III de la prueba de Schilling, en la que se une vitamina B_{12} radiomarcada a la albúmina, se utiliza para identificar a los pacientes cuyo organismo no puede extraer esta vitamina de los alimentos a causa de un entorno ácido inadecuado.

6. Los anticuerpos contra el factor intrínseco son específicos pero insensibles a la gastritis autoinmunitaria.

7. Los anticuerpos contra las células parietales son sensibles a esta patología, pero no son específicos.

Tratamiento

1. Administrar 1 000 µg de cianocobalamina i.m. durante 1 semana, seguidos de inyecciones semanales durante 1 mes y, a continuación, inyecciones mensuales durante toda la vida.

2. La prescripción de 1 mg/día de cianocobalamina v.o. puede ser eficaz, en particular cuando se trata de pacientes de edad avanzada con atrofia gástrica. Conviene controlar las concentraciones de ácido metilmalónico para comprobar que el tratamiento surte el efecto metabólico esperado.

3. Interrumpir la exposición al óxido nitroso.

Carencia de vitamina B_9 (folato)

Introducción

1. Las plantas y algunos microorganismos sintetizan folato. Éste se encuentra principalmente en alimentos como las hortalizas de hojas grandes y verdes.

2. Las necesidades diarias son de 50 µg, excepto en mujeres embarazadas y lactantes,

para quienes esta cantidad es de aproximadamente unas 10 veces superior.

3. El folato se ingiere como un poliglutamato, que se metaboliza en pteroilmonoglutamato y se absorbe en el yeyuno. En las células de la mucosa intestinal se reduce a tetrahidrofolato y se somete a metilación para convertirse en metiltetrahidrofolato (folato sérico).
4. El cuerpo sólo contiene reservas de folato para unas 12 semanas, por lo que su carencia se evidencia con rapidez en las personas desnutridas.

Fisiopatología

1. El folato interactúa de forma estrecha con la vitamina B_{12} (cobalamina). El folato sérico (metiltetrahidrofolato) es el donante del grupo metilo que reconstituye la cobalamina en metilcobalamina durante la conversión de la homocisteína en metionina. Por tanto, un descenso en la concentración de homocisteína es un reflejo de la efectividad tanto del folato como de la vitamina B_{12} en la reacción de la metiltransferasa (metionina sintasa).
2. Cuando ha sido desmetilado, el tetrahidrofolato se somete a poliglutamación y se transforma en 5,10-metilenotetrahidrofolato que, catalizado por la timidilato sintasa, genera monofosfato de desoxitimidina para la síntesis de la timidina necesaria para sintetizar ADN.
3. La carencia de vitamina B_{12} provoca la liberación de folato por parte de las células e interfiere en su utilización, lo que aumenta la concentración sérica de folato (este efecto se conoce como bloqueo de folato).
4. Cuando se repone vitamina B_{12}, la concentración de folato puede descender de forma drástica, lo que produce un estado de carencia de folato puesto de manifiesto por el tratamiento con cobalamina.

Pronóstico

1. La carencia absoluta de folato es infrecuente porque suele asociarse a desnutrición generalizada, pero puede observarse cuando se han administrado inhibidores de folato (p. ej., el metotrexato y las sulfonamidas son inhibidores de la dihidrofolato reductasa y la fenitoína interfiere en la absorción del folato).
2. La carencia de folato durante la gestación se asocia a anomalías del tubo neural.
3. En adultos, es probable que la carencia absoluta de folato cause una polineuropatía sensitiva y motora cuya gravedad depende de la duración de esta carencia. En la mayor parte de casos, la reposición del folato produce una inversión de las deficiencias neurológicas y una reserva adecuada de folato durante el embarazo disminuye el riesgo de anomalías del tubo neural.

Diagnóstico

1. Los cambios en la sangre y la médula ósea provocados por una carencia de folato son imposibles de distinguir de los causados por la carencia de vitamina B_{12}.
2. Una concentración sérica de folato baja es específica, pero no especialmente sensible.
3. Cuando la concentración sérica de folato es normal, pero se supone carencia de folato a partir de los datos clínicos, conviene determinar la concentración sanguínea porque refleja la concentración intracelular media a lo largo de la vida del eritrocito y, por tanto, no se ve afectada por un aporte alimentario reciente.

Tratamiento

1. Administrar 1 mg/día v.o. de ácido fólico.
2. Restaurar una dieta normal.
3. Para los pacientes que toman antagonistas del folato, se prescriben 10 dosis de 15 mg de ácido folínico v.o. cada 6 h, con inicio 24 h después de la dosis de metotrexato. Cuando la carencia de folato esté causada por la fenitoína, debe elegirse otro fármaco antiepiléptico porque la restitución del folato puede disminuir la eficacia antiepiléptica de la fenitoína.
4. En mujeres embarazadas, se recomienda administrar un aporte complementario de 400 μg de ácido fólico. Cuando se trate de mujeres con antecedentes de anomalías del tubo neural, la dosis diaria recomendada es de 4 mg. En el caso de las mujeres que toman la dosis más alta, debería administrarse en cápsulas que sólo contengan ácido fólico y no mediante cápsulas multivitamínicas, porque esta práctica puede provocar intoxicación por otras vitaminas, en particular la vitamina A (v. intoxicación por vitamina A).

Carencia de vitamina C (ácido ascórbico)

Introducción

La carencia de vitamina C (escorbuto) es infrecuente en los países desarrollados, donde aparece casi exclusivamente en personas con escasos recursos que presentan desnutrición general, en ancianos, en alcohólicos y en personas que siguen dietas poco convencionales.

Patología

1. El ácido ascórbico se halla en los cítricos, las hortalizas verdes y los tomates, y es absorbido en el intestino delgado mediante un sistema de transporte.

2. Tiene diversas funciones, entre ellas actuar como antioxidante, favorecer la absorción de hierro y servir como cofactor en la conversión de la dopamina a noradrenalina y en la síntesis de carnitina.
3. Consumir menos de 10 mg diarios de ácido ascórbico produce carencia en unos pocos meses.

Pronóstico

1. La carencia de vitamina C se caracteriza por síntomas y signos de tejido conjuntivo anómalo, como hemorragias perifoliculares y sangrado de las encías. Algunos de los síntomas neurológicos son debilidad, fatiga, depresión y confusión.
2. El tratamiento suele obtener una remisión completa del síndrome clínico.
3. Administrar «megadosis» de vitamina C (es decir, superiores a 2 g/día) puede causar hemorragia digestiva y cálculos de oxalato en los riñones, pero se desconoce la existencia de un síndrome de hipervitaminosis C del sistema nervioso.

Diagnóstico

Una concentración plasmática de vitamina C inferior a 11 μmmol/l se considera anómala, pero la mayor parte de pacientes con escorbuto y alteraciones neurológicas presentan una concentración plasmática no detectable.

Tratamiento

Administrar 100 mg de vitamina C 4 veces/día durante 1 semana, seguidos por 100 mg 3 veces/día durante 1 mes y restaurar una dieta normal.

Carencia de vitamina D

Introducción

1. La vitamina D (1,25-dihidroxicolecalciferol, vitamina D_3) es una de las vitaminas más peculiares, porque puede sintetizarse en la piel en cantidad suficiente para cubrir las necesidades metabólicas, siempre y cuando la exposición a la luz solar sea suficiente.
2. La carencia de vitamina D o la resistencia a la misma es la causa del raquitismo cuando el esqueleto está en desarrollo y de la osteomalacia en adultos.

Fisiopatología

1. Las radiaciones ultravioleta convierten la provitamina D_3 (dihidrocolesterol) de la piel

en vitamina D_3.

2. En el hígado, la vitamina D_3 se hidroxila y, a continuación, se somete a un último paso de hidroxilación para generar la vitamina D biológicamente activa (1,25-dihidroxivitamina D_3).

Pronóstico

1. El metabolismo de la vitamina D guarda una relación estrecha con numerosos trastornos del metabolismo del calcio y de los fosfatos. El pronóstico específico es variable y depende de la causa del trastorno.
2. En la carencia de vitamina D relacionada con la malabsorción intestinal en adultos, cabe esperar que los síntomas mejoren de forma drástica con la reposición de vitamina D.

Diagnóstico

1. La carencia de vitamina D provoca un síndrome de dolor y debilidad en la musculatura proximal. Debe sospecharse esta carencia cuando se observa un síndrome miopático doloroso en un paciente que tiene el riesgo de padecer osteomalacia (p. ej., un paciente con exposición insuficiente a la luz solar, que sigue tratamiento con un fármaco antiepiléptico, con insuficiencia hepática y/o renal, y una cantidad insuficiente de vitamina D alimentaria).
2. Para confirmar el diagnóstico debe determinarse la concentración sérica de vitamina D.

Tratamiento

1. En los casos de carencia alimentaria o exposición insuficiente a la luz solar: administrar 800-4 000 UI (0,02-0,1 mg) de vitamina D_2 o (ergocalciferol) vitamina D_3 (colecalciferol) 1 vez/día durante 8 semanas, seguido de 400 UI/día hasta que la carencia remita (p. ej., la exposición insuficiente a la luz solar o la dieta incorrecta).
2. Para los casos de tétanos: administrar 10-20 mg i.v. de gluconato cálcico al 10%.
3. Para los pacientes que toman farmacos antiepilépticos: añadir 1 000 UI/día y controlar las concentraciones séricas de calcio y de 1,25-hidroxivitamina D_3.

Carencia de vitamina E (tocoferol)

Introducción

1. La vitamina E forma parte de una familia de tocoferoles liposolubles y su carencia guarda relación con causas alimentarias.
2. Todas las carencias de vitamina E están provocadas por intolerancia grave o por trastornos genéticos que afectan al transporte o a los receptores de esta vitamina.

Fisiopatología

1. Entre los ocho tocoferoles presentes en la naturaleza, el RRR-α-tocoferol es el que tiene una mayor actividad biológica.
2. Se absorbe en el hígado en forma de quilomicrones, se incorpora a proteínas de muy baja densidad y se acumula en el cerebro, los lípidos y la musculatura.
3. La abetalipoproteinemia causa carencia grave de vitamina E porque reduce tanto la absorción como la capacidad de transporte.

Pronóstico

1. La carencia de vitamina E y la resistencia a la misma se manifiestan en el sistema nervioso como una degeneración espinocerebelosa, en algunos casos con características de miopatía, oftalmoplejía externa progresiva y retinopatía pigmentaria.
2. La respuesta al tratamiento depende de la causa precisa, pero los primeros síntomas pueden responder positivamente al tratamiento con vitamina E.

Diagnóstico

1. Una concentración sérica de α-tocoferol inferior a 5 mg/l o 0,8 mg de tocoferol/gramo de lípido total se considera anómala.

Tratamiento

1. En el caso de pacientes con carencia absoluta de vitamina E: administrar 800-1 200 mg/día de α-tocoferol.
2. En pacientes con abetalipoproteinemia: administrar 5 000-7 000 mg/día de a-tocoferol.

Carencia de vitamina K

Introducción

La vitamina K forma parte de una família de quinonas liposolubles que participan en la cascada de la coagulación.

Fisiopatología

1. La vitamina K_1 (fitonadiona) se encuentra en las hortalizas, en particular en las que tienen hojas (p. ej., las espinacas), y la vitamina K_2 (menaquinona) es sintetizada por la flora intestinal.
2. Los mecanismos de absorción de lípidos mediados por el páncreas permiten la absorción de vitamina K y, a continuación, puede acumularse en el hígado y ser transportada unida a lipoproteínas.
3. La vitamina K es un cofactor necesario para que el calcio se una a una serie de proteínas que participan en la coagulación, como la protrombina.
4. La carencia de vitamina K puede causar hemorragias, así como predisponer a hemorragias intracerebrales, intraventriculares, subaracnoideas, subdurales y epidurales.

Pronóstico

El tratamiento con vitamina K invertirá rápidamente las anomalías de la coagulación; sin embargo, el pronóstico depende de la localización y el alcance de las hemorragias que tuvieron lugar antes del tratamiento.

Diagnóstico

1. Un índice normalizado internacional (INR, *International Normalized Ratio)* alto en una persona susceptible (es decir, un paciente con intolerancia conocida a lípidos, que toma antibióticos que esterilizan el intestino, que toma warfarina, o que está en el primer año de vida) indica una carencia de vitamina K.
2. En los casos problemáticos, pueden cuantificarse las concentraciones de vitamina K.

Tratamiento

Administrar 10 mg i.v. de vitamina K, seguido de 1-2 mg/día v.o. o 1-2 mg/semana i.v. hasta que remita la causa subyacente.

INTOXICACIÓN POR METALES PESADOS

Plomo

Introducción

1. La intoxicación por plomo puede producir deterioro intelectual en los niños.
2. Aunque la concentración sanguínea de plomo en niños ha disminuido radicalmente como resultado de políticas sanitarias rigurosas en los países desarrollados, todavía se observan casos de intoxicación por plomo, que causan problemas neuropsicológicos.
3. En los niños la intoxicación suele ser el resultado de pica y es más frecuente en los que tienen entre 1 y 3 años. Las reformas en la vivienda también pueden exponer al plomo inorgánico presente en las pinturas más antiguas (tanto en las de interior, que todavía recubren las paredes de muchos edificios antiguos, como en algunas pinturas de exterior modernas).
4. La encefalopatía saturnina es más corriente en verano que en invierno.

Fisiopatología

1. El plomo tetraetílico, un compuesto orgánico de plomo, es un aditivo de la gasolina que se halla en concentraciones elevadas en la atmósfera circundante a depósitos de gasolina y en la suciedad acumulada en zonas urbanas próximas a los cruces de carreteras y autovías muy transitadas.
2. La pintura al albayalde continúa utilizándose en algunas partes del mundo.

Pronóstico

1. Encefalopatía saturnina.
  a. Epidemiología.
  1) La encefalopatía se da en niños que ingieren cantidades notables de sales de plomo.
  2) Esta toxicidad sólo se observa en adultos de forma excepcional y principalmente en los que están expuestos al plomo tetraetílico, que es liposoluble y alcanza concentraciones elevadas en el SNC.
  b. Signos y síntomas.
  1) Los síntomas habituales de la encefalopatía saturnina son alteraciones de la personalidad, letargo e irritabilidad, que evolucionan hasta somnolencia y ataxia, y, por último, a crisis epilépticas, coma y muerte.
  2) En niños, los episodios de encefalopatía saturnina pueden ser recurrentes,

superponiéndose a un estado de saturnismo crónico.

3) La PIC puede aumentar en la encefalopatía saturnina infantil y adulta.

c. Pronóstico: la mortalidad asociada a la encefalopatía saturnina aguda es inferior al 5% cuando se recibe un tratamiento óptimo, pero un 40% de las personas que la padecen sufren déficits neurológicos permanentes e importantes, entre ellos demencia, ataxia, espasmos y crisis epilépticas.

2. En los adultos el cólico saturnino es la manifestación más frecuente del saturnismo.

a. El paciente sufre anorexia y estreñimiento y suele tener náuseas y vómitos. Además, siente dolor abdominal, pero no con la palpación. Es característico que el paciente se presione el abdomen para aliviar las molestias.

b. En niños, el cólico saturnino suele acompañarse de encefalopatía saturnina.

3. Manifestaciones neuromusculares del saturnismo (neuropatía saturnina).

a. La disminución en la velocidad de conducción de los nervios motores es un primer síntoma de saturnismo en niños, aunque la neuropatía sintomática es infrecuente.

b. En cambio, en adultos la neuropatía sintomática es habitual en los casos de saturnismo.

c. Generalmente, la neuropatía saturnina es motora, pero pueden tener lugar parestesias y alteraciones sensitivas.

d. Los músculos extensores se debilitan antes que los flexores, y los grupos musculares más utilizados (habitualmente los extensores de la muñeca) son los primeros afectados.

4. Persiste la controversia sobre si la exposición leve al plomo en niños es una causa de trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

Diagnóstico

1. Exploración física: el principal signo físico del saturnismo (aunque no siempre se manifiesta) es la línea de Burton en los bordes de las encías. Ésta se observan en una pequeña parte de los pacientes, principalmente cuando la higiene bucodental es deficiente.

2. Extensión sanguínea: en la exposición crónica al plomo, se produce anemia microcítica, que puede superponerse a anemia ferropénica. La granulación basófila se observa en una pequeña parte de los casos, y la médula ósea puede presentar sideroblastos en anillo.

3. Orina: la intoxicación por plomo causa disfunción tubular renal proximal asociada a glucosuria, fosfaturia y aminoaciduria.

4. Radiografías: es posible que se aprecien «líneas de plomo» en los huesos largos. En niños que han ingerido pintura con plomo recientemente, pueden apreciarse manchas radioopacas en el abdomen.

5. Pruebas de laboratorio que detectan un aumento de la cantidad corporal de plomo.

a. Determinar la concentración sérica de plomo es la prueba de detección más eficaz, aunque no refleja con exactitud la cantidad corporal total de plomo.

1) La concentración de plomo en muestras de sangre de los capilares (obtenidas mediante una punción digital) pueden estar contaminadas por plomo que se halla sobre la piel. Por tanto, es preferible obtener una muestra venosa sin contaminar.

2) La prueba de excreción urinaria de plomo tiene las mismas limitaciones que el test de concentración sérica de plomo. Una concentración de plomo superior a 10 μg/dl (0,483 μmol/l) es preocupante, pero hay indicios de que a la larga cualquier cantidad de plomo podría asociarse a problemas neurológicos y de conducta.

b. La prueba del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) determina la cantidad corporal total de plomo con mayor exactitud que una sola prueba de concentración sérica o urinaria de plomo.

1) Esta prueba conlleva riesgos en niños que presentan concentraciones de plomo elevadas porque el EDTA puede movilizar el plomo desde los tejidos y desencadenar una encefalopatía. En consecuencia, no debería llevarse a cabo en un niño con una concentración sérica de plomo superior a 70 μg/dl o que manifieste síntomas de encefalopatía incipiente.

2) La prueba consiste en administrar 1-3 dosis de 25 mg/kg de EDTA cálcico i.v. en intervalos de 8 h. Se recoge una muestra de orina de 24 h y se determina el total de plomo excretado.

3) Un resultado positivo corresponde a una excreción de más de 500 mg de plomo durante 24 h, o más de 1 mg de plomo/mg de EDTA administrado.

c. Diversas pruebas cuantifican los efectos tóxicos del plomo sobre el metabolismo de la porfirina. Estas pruebas suelen ser el método más sensible para cuantificar la intoxicación por plomo.

1) La prueba de actividad de la ácido δ-aminolevulínico deshidratasa en los eritrocitos es la más sensible para el saturnismo, pero su disponibilidad es limitada.

2) Las concentraciones urinarias o séricas de ácido δ-aminolevulínico que superan los 20 mg/dl indican intoxicación por plomo.

3) Una excreción urinaria de coproporfirina superior a 150 mg durante 24 h indica intoxicación por plomo.

4) Una concentración sanguínea de protoporfirina eritrocítica superior a 190 g/dl corresponde siempre a un diagnóstico de saturnismo en ausencia de ferropenia o de protoporfiria eritropoyética, dado que ambas pueden aumentar de forma significativa esta concentración.

Tratamiento

1. Encefalopatía.

a. En los casos de encefalopatía saturnina causada por ingestión de plomo inorgánico se comienza un tratamiento quelante con EDTA y dimercaprol.

1) Son prioritarias las necesidades clínicas inmediatas del paciente, entre las cuales cabe mencionar el control de las crisis epilépticas, contener el aumento de la PIC y proteger las vías respiratorias.

2) Se establece una diuresis de 350-500 (ml/m^2)/día. La hiperhidratación, en particular con agua libre, pone en peligro a los pacientes con una PIC elevada y conviene evitarla.

3) Se administra dimercaprol a dosis de 500 (mg/m^2)/día mediante inyección i.m. profunda, dividida en dosis cada 4 h cuando son niños de menos de 10 años. La dosis para adultos es de 3 (mg/kg)/día, dividida en dosis cada 4 h.

4) Durante algunas horas después de la primera inyección de dimercaprol, se administran inyecciones simultáneas de dimercaprol y EDTA en sitios distintos. La dosis de EDTA es de 1 500 (mg/m^2)/día i.m. dividida en dosis cada 4 h para niños menores de 10 años, y de 12,5 (mg/kg)/día para adultos. En adultos, el EDTA puede administrase mediante infusión i.v. continua diluida en solución glucosada al 5% a una concentración inferior al 0,5%. La dosis máxima para adultos es de 7,5 g/día.

5) La duración habitual del tratamiento es de 5 días.

6) Dado el riesgo de que el dimercaprol provoque vómitos, es preciso abstenerse de dar alimento sólido al paciente durante los 3 primeros días y, entonces, darlo sólo si el paciente está totalmente despierto y sin malestar digestivo. Los tratamientos con hierro no se administran al mismo tiempo que el dimercaprol. La concentración de electrólitos se determina diariamente, así como las concentraciones de calcio y de fosfato. La encefalopatía saturnina suele acompañarse del síndrome de secreción inadecuada de vasopresina.

7) El aumento de la PIC se controla con fármacos osmóticos. No hay suficientes indicios que apoyen la utilización de corticoesteroides. Algunos datos indican una reacción adversa entre el EDTA y los esteroides, por lo que algunos expertos evitan utilizarlos de forma simultánea.

b. Efectos secundarios del tratamiento quelante.

1) El dimercaprol puede provocar lagrimeo, blefaroespasmo, parestesias, náuseas, vómitos, taquicardia e hipertensión arterial. Su administración está contraindicada si hay carencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

2) El EDTA puede causar lesiones renales, alteraciones en la conducción cardíaca y trastornos electrolíticos. La función renal, la concentración de calcio y de electrólitos se determinan a diario, y ha de prestarse una especial atención a la monitorización y el mantenimiento de la diuresis.

3) La inyección i.m. de EDTA es dolorosa. Suele mezclarse con procaína a una

concentración del 5%.

2. Cólico y neuropatía saturninos en adultos.

a. Estas enfermedades requieren tratamiento inmediato pero no son una urgencia. La piedra angular del tratamiento es alejar al paciente del ambiente donde se produjo la intoxicación y eliminar las fuentes de futura exposición al plomo.

b. En pacientes muy sintomáticos y en los que presentan concentraciones séricas de plomo de 100 μg/dl o superiores (o concentraciones sanguíneas de protoporfirina eritrocítica que superen los 190 μg/dl), se prescribe tratamiento con quelantes con dimercaprol y EDTA, seguido por una pauta de penicilamina o succímero (ácido dimercaptosuccínico) por v.o.

c. En pacientes moderadamente sintomáticos sin un aumento destacable en la concentración sérica de plomo o de protoporfirina eritrocítica es probable que la administración de penicilamina o de succímero v.o. tenga resultados positivos.

d. El cólico saturnino responde de forma inmediata a la administración de 1 g de gluconato cálcico i.v., repetida tantas veces como sea necesario.

3. Tratamiento a largo plazo.

a. Habitualmente, una pauta de dimercaprol y EDTA durante 5 días elimina alrededor del 50% de las reservas de plomo de los tejidos blandos y reduce la concentración sérica de plomo en una cantidad equivalente.

1) Después de terminar el tratamiento con quelantes, el plomo puede volver a movilizarse desde los huesos, lo que aumenta de nuevo las concentraciones de plomo en el suero y en los tejidos blandos.

Por consiguiente, conviene comprobar la concentración sérica de plomo al cabo de unos días de completar una tanda de tratamiento con quelantes, y administrar otra tanda si esta concentración supera los 80 μg/dl.

2) Algunos pacientes llegan a necesitar tres o cuatro tandas de tratamiento con quelantes.

b. El succímero puede utilizarse para el tratamiento oral del saturnismo.

1) El fármaco se administra en una dosis de 30 (mg/kg)/día o 1 050 mg/m^2, dividida en 3 dosis durante 5 días. A continuación, la dosis se reduce a 20 (mg/kg)/día o 700 mg/m^2, dividida en dos dosis durante 14 días más.

2) Es importante tratar la ferropenia simultánea.

3) Algunos efectos adversos del tratamiento son malestar digestivo, exantemas alérgicos y aumento de la concentración de enzimas hepáticas.

4) El fármaco tiene un olor desagradable, lo que afecta al cumplimiento terapéutico. Para evitar esto último, pueden abrirse las cápsulas y disolver el contenido en un vaso de zumo o ingerirlo con algún otro alimento.

c. En general, la penicilamina ya no se utiliza para tratar el saturnismo. Su utilización era generalizada antes de que se introdujera el succímero para favorecer la excreción adicional de plomo después de una tanda de dimercaprol

con EDTA. En la actualidad, se reserva para pacientes que requieren tratamiento con quelantes orales, pero que no toleran el succímero.

1) Se administra v.o. a una dosis de 600 (mg/m^2)/día, en una dosis única. Debería tomarse con el estómago vacío, con una separación de como mínimo 2 h de las comidas. El tratamiento debe continuarse entre 3-6 meses.

2) Algunas reacciones adversas a la penicilamina son síndrome nefrótico, neuritis óptica, un síndrome de la unión neuromuscular similar a la miastenia grave y las discrasias sanguíneas.

4. El plomo tetraetílico puede absorberse a través de las vías respiratorias y, a diferencia de las sales de plomo inorgánico, puede causar encefalopatía en los adultos.

a. El tratamiento habitual es tratamiento con quelantes con dimercaprol y EDTA, a pesar de que no existen indicios sólidos respecto a su eficacia.

b. Las concentraciones séricas de plomo y de protoporfirina eritrocítica no son útiles para controlar el tratamiento de la intoxicación aguda por plomo tetraetílico.

c. Tanto el diagnóstico como el tratamiento deben fundamentarse en observaciones clínicas.

5. Exposición al plomo asintomática en niños.

a. En niños con un riesgo elevado de padecer saturnismo es conveniente controlar la concentración sérica de plomo cada 6 meses.

b. El tratamiento depende de esta concentración.

1) Una concentración sérica de plomo inferior a 10 µg/dl sólo indica que es necesario continuar con los controles periódicos.

2) Cuando esta concentración se sitúa entre 10-20 µg/dl, es posible que se requieran controles más frecuentes y que convenga hablar con la familia para eliminar las posibles fuentes de plomo ambiental.

3) Una concentración de entre 20-45 µg/dl exige una evaluación del estado clínico del paciente que preste especial atención a la alimentación y a una posible anemia o ferropenia, así como un esfuerzo importante para alejar al paciente de la exposición al plomo ambiental. Debería considerarse una pauta de tratamiento con quelantes orales con succímero.

4) Cuando la concentración de plomo se sitúa entre 45-69 µg/dl, se requiere una evaluación clínica y, probablemente, neuropsicológica, eliminar el origen de la exposición contaminante y administrar un tratamiento inmediato con quelantes con succímero o EDTA.

5) Si la concentración sérica de plomo supera los 70 µg/dl, es preciso hospitalizar al paciente y administrarle de inmediato un tratamiento con quelantes con EDTA y dimercaprol.

Mercurio

Introducción

La intoxicación por mercurio puede ser el resultado de una exposición a vapor de mercurio elemental, mercurio inorgánico o mercurio orgánico (como el metilmercurio).

Fisiopatología

1. Las sales y el vapor de mercurio son posibles toxinas ambientales en la industria química, las fábricas de pintura y las papeleras, en particular las que producen cloro.
   a. El vapor y el polvo de mercurio se absorben a través de la piel y de los pulmones, y las sales de mercurio ingeridas se absorben en el intestino.
   b. La absorción de mercurio líquido elemental en el tubo digestivo es escasa, a no ser que esté muy dividido.

2. Los compuestos orgánicos de mercurio representan la mayor amenaza para el sistema nervioso.
   a. El fenol-metilmercurio y el metoxi-metilmercurio se degradan a mercurio inorgánico en el cuerpo humano y se metabolizan como sales de mercurio inorgánicas.
   b. El alquilmercurio, principalmente el metilmercurio y el etilmercurio, se genera como residuo en las industrias plásticas y de fungicidas para la agricultura. Se absorbe bien a través de la piel y es altamente liposoluble, por lo que alcanza concentraciones elevadas en el SNC.

Pronóstico

1. El mercurialismo agudo causado por una exposición breve a una cantidad considerable de mercurio provoca estomatitis y un sabor metálico, sensación de constricción de la garganta, úlceras en la lengua y el paladar, malestar intestinal con náuseas, vómitos, diarrea hemorrágica, dolor abdominal, insuficiencia renal aguda y colapso circulatorio. Algunas manifestaciones neurológicas son letargo, excitación, hiperreflexia y temblores.

2. El mercurialismo inorgánico crónico produce estomatitis y un sabor metálico, inapetencia, una línea azulada a lo largo del margen gingival, encías hipertrofiadas, temblores, corea, ataxia, síndrome nefrótico y eritrismo (un síndrome que causa alteración de la personalidad, timidez e irritabilidad). La acrocianosis o acrodinia aparece en los niños. Provoca irritabilidad, insomnio, estomatitis, caída de los dientes, hipertensión arterial y eritema.

3. La intoxicación por mercurio orgánico causa fatiga, apatía, amnesia, inestabilidad emocional, ataxia grave, disartria, temblores, disfagia, parestesia y, de forma característica, reducción de los campos visuales. Estos síntomas pueden evolucionar

hasta las crisis epilépticas, el coma y la muerte. El mercurio orgánico también afecta a la placenta y puede provocar retraso mental y parálisis en los hijos de madres asintomáticas. También se producen lesiones renales con disfunción tubular proximal.

Diagnóstico

1. El mercurialismo debe diagnosticarse a partir de los antecedentes de exposición y el cuadro clínico.
2. Normalmente, las concentraciones sanguíneas de mercurio son inferiores a 10 µg/l. Una concentración superior a 50 µg/l se considera tóxica.

Tratamiento

1. Los objetivos del tratamiento son eliminar el mercurio sin absorber del tubo digestivo, quelar el mercurio que ya ha sido absorbido y evitar la insuficiencia renal aguda.
2. El vómito y el lavado gástrico sirven para vaciar el estómago, que a continuación se enjuaga con una solución proteica (clara de huevo, albúmina o leche desnatada) o carbón. Dada la naturaleza corrosiva de las sales de mercurio, si el paciente no está totalmente despierto se intuba la tráquea.
3. El sulfoxilato formaldehído sódico puede reducir la absorción del mercurio porque reduce las sales de mercurio a una forma menos soluble, el mercurio metálico. Pueden instilarse 250 ml de una solución al 5% en el duodeno.
4. Es posible administrar dimercaprol a una dosis de 4-5 mg/kg i.m. cada 4 h, en dosis inferiores a 300 mg. Después de las primeras 24 h, la frecuencia de dosificación se reduce a cada 6 h durante 2-3 días y, a continuación, cada 8 h hasta completar una pauta terapéutica de 10 días. Es posible que la N-acetil-D,L-penicilamina sea el mejor fármaco quelante para los compuestos de mercurio, pero su disponibilidad no es generalizada.
5. Administrar fluidos i.v. para mantener la diuresis y 1 g/kg de manitol i.v. si el paciente presenta oliguria. La diálisis puede ser necesaria cuando exista insuficiencia renal y el paciente tenga una intoxicación grave. El control de electrólitos puede ser complicado debido a la diuresis inducida por las sales de mercurio, que genera pérdidas de sodio y de potasio, así como hipovolemia.
6. El mercurialismo inorgánico es crónico en la mayoría de los casos. El alquilmercurio se incorpora a la circulación enterohepática, por lo que su excreción puede facilitarse uniendo el compuesto de mercurio del intestino delgado a una resina no absorbible. Pueden administrarse 16-24 g/día de colestiramina en dosis divididas, junto con una cantidad suficiente de un laxante osmótico (p. ej., sorbitol) para evitar el estreñimiento. No se ha establecido la dosis de colestiramina para niños.

Arsénico

Introducción

1. En el pasado, los compuestos de arsénico orgánico se prescribían como tratamiento para la sífilis y como diuréticos, pero su utilización clínica ha caído en desuso.
2. En la actualidad, la mayor parte de los casos de toxicidad corresponden a una ingestión deliberada, con el asesinato o el suicidio como finalidad.
3. En ocasiones, la intoxicación yatrógena está causada por fármacos antiparasitarios que contienen arsénico y se utilizan en el tratamiento de la tripanosomiasis (p. ej., triparsamida, carbarsona y arsenito) y por cremas antipsoriasis compuestas.

Fisiopatología

1. Hoy en día, la fuente principal de arsenicismo es la ingestión de pesticidas, ya sea accidental en niños y agricultores o deliberada en el caso de suicidio o de homicidio.
2. Los productos matarratas con arsénico ya no se comercializan de forma generalizada, pero todavía se conservan en algunos hogares y granjas.

Pronóstico

1. Intoxicación aguda.
   a. El arsénico provoca lesiones endoteliales con hemorragias capilares, en particular en la circulación esplácnica. También pueden aparecer náuseas, vómitos, dolor abdominal y calambres musculares.
   b. Con dosis algo mayores, puede tener lugar la hemólisis intravascular, que produce insuficiencia renal aguda. Se observan anomalías en el ECG y aparece estomatitis.
   c. Ante dosis letales, la secuencia es de shock, coma y defunción dentro de un período de 20 h a 48 h.
2. Intoxicación crónica.
   a. Los síntomas digestivos son menos importantes que en la intoxicación aguda, pero puede producirse disminución de la masa corporal, anorexia, náuseas y diarrea o estreñimiento.
   b. La toxicidad neurológica puede manifestarse mediante una neuropatía sensitiva y motora, salivación y transpiración excesivas y encefalopatía.
   c. En sus primeras fases, la encefalopatía consiste en fatiga, somnolencia, cefalea y confusión, pero puede evolucionar hasta producir crisis epilépticas, coma y muerte.
   d. Puede observarse un aumento de proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y pleocitosis leve junto con fiebre que puede confundirse con una infección.

e. Los signos dermatológicos pueden servir para establecer este diagnóstico, destacan las queratosis arsénicas características y las líneas transversales en las uñas (líneas de Mees).

f. Es posible que haya afectación hepática y renal.

Diagnóstico

1. El arsenicismo agudo se identifica a partir de los antecedentes de ingestión, a partir del cuadro clínico y de la concentración sérica. En la intoxicación aguda, la excreción urinaria de arsénico puede ser muy elevada.

2. Arsenicismo crónico.

a. El arsenicismo crónico se deduce del cuadro clínico, en particular por las manifestaciones dermatológicas.

b. Los límites máximos de la excreción de arsénico a través de la orina no están bien definidos, pero una concentración superior a 0,1 mg/l indica una exposición anormalmente elevada. Una concentración de arsénico en las uñas o el pelo superior a 0,1 mg/kg es indicativa de arsenicismo, aunque no es diagnóstica.

c. Las personas que sufren exposición crónica al arsénico pueden acumular cantidades elevadas en los tejidos y excretarlas sin manifestar síntomas de toxicidad.

d. En los casos de ingestión crónica de arsénico, se produce un aumento en la excreción urinaria de coproporfirinógeno III, mientras que la de ácido α-aminolevulínico se mantiene normal.

Tratamiento

1. Los primeros pasos son alejar al paciente de la fuente contaminante y eliminar el arsénico sin absorber del tubo digestivo provocando el vómito o mediante un lavado gástrico y con laxantes osmóticos.

2. El dimercaprol es un fármaco quelante eficaz para el arsénico.

a. La pauta terapéutica habitual consiste en 4-5 mg/kg i.m. cada 4 h durante 24 h, seguidos por la misma dosis cada 6 h durante 2-3 días y, a continuación, reducción de la dosis de forma progresiva hasta llegar a los 10 días.

b. Es posible que transcurran varios meses hasta que la neuropatía desaparezca.

3. Las alteraciones en los fluidos y los electrólitos deben corregirse con rapidez, y el volumen intravascular debe protegerse con soluciones de electrólitos y albúmina. Los fármacos vasopresores pueden ser necesarios en los casos de intoxicación aguda.

4. El dolor abdominal causado por el arsenicismo agudo puede ser intenso y requerir dosis altas de opiáceos.

Talio

Introducción

En el pasado, el talio se utilizaba para tratar diversas patologías humanas, entre las cuales la sífilis, la gota y la tuberculosis, pero actualmente no forma parte de ningún producto farmacéutico.

Fisiopatología

1. El talio es el ingrediente principal de algunos productos depilatorios y matarratas. La intoxicación suele tener lugar como resultado de una ingestión accidental de estos productos.
2. El ión talio tiene un tamaño similar al del potasio, por lo que interfiere en las reacciones que dependen del potasio.

Pronóstico

1. La alopecia es el indicador característico de la intoxicación por talio.
2. Las manifestaciones neurológicas son importantes: ataxia, corea, inquietud y alucinaciones que evolucionan hasta el coma y la muerte.
3. Es posible que se produzcan ceguera, parálisis facial y neuropatía periférica, además de náuseas, vómitos, estreñimiento y afectación hepática y renal.

Diagnóstico

1. La concentración normal de talio en la orina es inferior a 0,3 μg/l.
2. La alopecia puede tener lugar cuando la concentración urinaria de talio supera los 20 μg/l, y los principales efectos neurológicos se constatan a partir de los 50 μg/l.

Tratamiento

1. Las principales estrategias terapéuticas son alejar al paciente de la fuente contaminante y eliminar el talio sin absorber del tubo digestivo, provocando el vómito o mediante lavado gástrico y laxantes.
2. Puede introducirse azul de Prusia (hexacianoferrato férrico de potasio) en el duodeno mediante una sonda para reducir la absorción de talio. La dosis es de 250 mg/kg, administrados durante 24 h divididos en dos o cuatro dosis.

INTOXICACIÓN POR MONÓXIDO DE CARBONO

Introducción

El monóxido de carbono es la causa más frecuente de muerte por intoxicación, tanto por exposición accidental (p. ej., humo) como deliberada, con el asesinato o el suicidio como finalidad.

Fisiopatología

1. Las manifestaciones agudas de la inhalación de monóxido de carbono son las de la hipoxia sin cianosis.
   a. El aspecto «rojo cereza» que se cita en la bibliografía relacionada es poco frecuente.
   b. La primera disfunción neurológica es el letargo, que puede evolucionar hasta el coma.
   c. Además, se producen hemorragias retinianas.
   d. A medida que se intensifica la hipoxia, las funciones del tronco encefálico fallan.
   e. También pueden producirse isquemia cardíaca e infarto agudo de miocardio.
2. El paciente puede recuperarse por completo de un episodio agudo si recibe asistencia a tiempo o puede sufrir disfunciones neurológicas residuales.
   a. Generalmente, los ganglios basales son las estructuras más vulnerables (en particular el globo pálido).
   b. El paciente también puede recuperarse por completo de una intoxicación aguda para sucumbir a una desmielinización subaguda a gran escala de la sustancia blanca cerebral que comienza entre 1 y 3 semanas después de la exposición.

Pronóstico

El desenlace clínico depende de la duración de la exposición.

Diagnóstico

1. Los antecedentes suelen ser suficientes para establecer el diagnóstico. El aspecto rojo cereza también puede servir como indicador. En general, cuando el paciente ha inhalado humo o llamas, en lugar de aire contaminado por monóxido de carbono, las lesiones causadas por el calor o los óxidos de nitrógeno en el epitelio respiratorio son más prioritarias que la intoxicación por monóxido de carbono.
2. Las gasometrías permiten cuantificar la saturación de monóxido de carbono en la

sangre. Obsérvese que la sangre venosa es suficiente para cuantificar el monóxido de carbono.

a. En ausencia de patología pulmonar o de comunicación derecha-izquierda y cuando el paciente respira oxígeno al 100%, la saturación de oxígeno indica (por sustracción) una estimación de la saturación de monóxido de carbono.

b. La presión parcial de oxígeno no es útil para estimar la saturación de monóxido de carbono porque no se verá afectada por la combinación de la hemoglobina con el monóxido de carbono.

Tratamiento

1. El tratamiento principal de la intoxicación por monóxido de carbono es alejar al paciente de la fuente contaminante con la mayor rapidez posible y administrar oxígeno al 100%.

a. Un paciente con síntomas de hipoxia o con una saturación de monóxido de carbono que supera el 40% debería mantenerse en observación hospitalaria durante 48 h como mínimo, y convendría administrarle oxígeno suplementario hasta que la concentración de monóxido de carbono sea inferior al 20%.

b. Para pacientes con intoxicación grave, una cámara de oxígeno hiperbárica o una transfusión de intercambio pueden proporcionar resultados positivos.

2. Conviene poner en práctica cualquier estrategia que reduzca las necesidades de oxígeno de los tejidos.

a. Los pacientes se mantienen en reposo y sedados cuando se muestran hiperactivos debido a una encefalopatía o a otros motivos.

b. La hipertermia debe tratarse de forma intensa.

3. Las víctimas de incendios suelen inhalar tanto monóxido de carbono como cianuro (producido por la combustión de muchos materiales plásticos y sintéticos). A pesar de que las sustancias formadoras de metahemoglobina (como el nitrito de amilo y el nitrito de sodio) se utilizan de forma habitual para tratar la intoxicación por cianuro, disminuyen la capacidad para transportar oxígeno de la sangre, y probablemente convendría evitarlos cuando la concentración de monóxido de carbono sea elevada.

4. Los trastornos del movimiento residuales son frecuentes después de una intoxicación grave por monóxido de carbono.

a. Es posible que se produzcan coreoatetosis, mioclonía y un síndrome parkinsoniano. Estos trastornos se tratan según los síntomas, de la misma manera que los trastornos del movimiento causados por otros motivos (v. cap. 13).

b. Para el parkinsonismo asociado a intoxicación por monóxido de carbono, es posible que los agonistas de la dopamina de acción directa (bromocriptina, pramipexol, pergolida) sean más eficaces que la levodopa.

5. No se conoce ningún tratamiento ni estrategia específica para evitar la desmielinización a gran escala que en algunos casos tiene lugar tras la intoxicación por monóxido de carbono.

INTOXICACIÓN POR INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA

Introducción

La acetilcolinesterasa (la enzima que cataliza la hidrólisis de acetilcolina en las sinapsis colinérgicas) sufre un bloqueo, tanto competitivo como irreversible, por parte de numerosas sustancias presentes en la naturaleza y de fármacos utilizados para la guerra química y como insecticidas.

Fisiopatología

1. La fuente habitual de inhibidores de la acetilcolinesterasa son los insecticidas organofosforados. La intoxicación aguda tiene lugar por ingestión, inhalación o absorción cutánea.
2. La intoxicación crónica provoca neuropatía periférica crónica. El único tratamiento es interrumpir la exposición a la toxina.

Características clínicas

1. La intoxicación aguda por acetilcolinesterasa produce una combinación de efectos locales, efectos sistémicos muscarínicos y nicotínicos, y toxicidad del SNC.
2. Efectos locales.
    a. La exposición por inhalación provoca síntomas que afectan a los ojos, las membranas mucosas de la nariz y la faringe, y al músculo liso bronquial. Algunos síntomas notables son miosis, congestión conjuntival, rinorrea acuosa, sibilancias y aumento de las secreciones respiratorias.
    b. La ingestión de inhibidores de la acetilcolinesterasa causa anorexia, náuseas, vómitos, calambres abdominales y diarrea.
    c. En contacto con la piel produce inflamación localizada y fasciculaciones musculares.
3. Los efectos muscarínicos incluyen salivación, transpiración, lagrimeo, bradicardia e hipotensión arterial. La intoxicación grave provoca pérdida del control de los esfínteres.
4. Algunos efectos nicotínicos relacionados con la unión neuromuscular son fatiga muscular, debilidad y fasciculaciones que evolucionan hasta la parálisis. El efecto potencialmente mortal inmediato de la intoxicación por inhibidores de la acetilcolinesterasa es la parálisis respiratoria, que es particularmente peligrosa cuando se combina con broncoespasmo y con secreciones bronquiales abundantes.

5. La toxicidad del SNC se manifiesta por confusión, ataxia, disartria y disminución de los reflejos profundos de los tendones, que puede evolucionar hasta provocar crisis epilépticas y coma.

Diagnóstico

1. El cuadro clínico y los antecedentes son los elementos fundamentales para el diagnóstico.
2. Algunos laboratorios clínicos llevan a cabo análisis de la actividad de la acetilcolinesterasa en el plasma y los eritrocitos. Aunque el intervalo normal para la actividad de la acetilcolinesterasa es amplio, todos los pacientes que sufren toxicidad sistémica importante por inhibidores de la acetilcolinesterasa presentan niveles muy bajos.

Tratamiento

1. La exposición se detiene alejando al paciente del aire contaminado, lavando la piel con agua abundante, o con un lavado gástrico cuando sea indicado.
2. Conviene proteger las vías respiratorias, en especial si se requiere lavado gástrico, y debe proporcionarse respiración asistida cuando se necesario. Es importante succionar las secreciones respiratorias con frecuencia.
3. El colapso circulatorio se trata manteniendo la volemia y administrando vasopresores según las necesidades.
4. Las crisis epilépticas reciben el tratamiento habitual (v. cap. 2).
5. Los efectos muscarínicos pueden bloquearse administrando atropina a dosis altas.
   a. El tratamiento debería comenzarse con 2 mg de atropina i.v. y repetirlo cada 3-5 min hasta que estos síntomas desaparezcan y remita la bradicardia.
   b. Cuando el paciente se muestre despierto, pueden administrarse dosis de atropina v.o. según sea necesario. En pacientes comatosos, es necesario repetir las dosis i.v. en intervalos de unas horas.
6. La inversión de la acetilcolinesterasa periférica puede conseguirse administrando pralidoxima en una cantidad correspondiente a la proporción de enzima que no se ha unido «irreversiblemente» al inhibidor.
   a. La dosis inicial para adultos es de 1 g, infundida i.v. durante 2 min o más.
   b. Si no se observa ninguna mejoría al cabo de 20 min, se repite la dosis.
   c. Cuanto antes se administre pralidoxima en el curso de la intoxicación, mayor será su efecto. Es posible que sea necesario repetir la dosis cada 8-12 h.
   d. La pralidoxima no tiene ningún efecto sobre la acetilcolinesterasa del SNC, algunos compuestos lo tienen, pero su disponiblidad no es generalizada.

ETANOL (ALCOHOL ETÍLICO)

Introducción

1. Un alcohol es un compuesto inorgánico en el que un grupo hidroxilo se une a la molécula de carbono de un grupo alquilo. Muchos alcoholes son potencialmente perjudiciales para el sistema nervioso, pero los tres más frecuentes en la práctica clínica son el alcohol etílico, el alcohol metílico y el etilenglicol.
2. El alcohol etílico representa la mayor parte de casos de toxicidad neurológica causada por cualquier fármaco o toxina.
3. Dado que el alcoholismo suele asociarse a la desnutrición, las complicaciones neurológicas de esta enfermedad son una mezcla de las provocadas por los efectos directos del alcohol (y/o de sus metabolitos) y por los de la desnutrición.

Fisiopatología

1. Farmacocinética del alcohol etílico.
- **a.** El etanol se absorbe por completo en el tubo digestivo en un período de 2 h, o más lentamente si el estómago contiene alimento sólido en el momento de la ingestión.
- **b.** El etanol se metaboliza en el hígado, y su metabolismo es más rápido en aquellas personas que beben de manera regular y excesiva que en las que beben ocasionalmente.
- **c.** El índice de degradación metabólica del etanol es de entre 7 g/h y 10 g/h, lo que representa alrededor de 29,6 ml de alcohol de 45° o 296 ml de cerveza por hora.
- **d.** La concentración sanguínea letal del alcohol es de unos 5 000 mg/l. En un hombre de 70 kg, esto corresponde a alrededor de 0,47 l de alcohol de 45° distribuidos por toda la masa corporal.
- **e.** La toxicidad de una dosis de etanol depende de la concentración máxima de etanol en la sangre, la rapidez a la que se alcanza la misma, las experiencias anteriores del paciente con el alcohol y de la presencia de otras drogas o fármacos.

Pronóstico

1. La intoxicación alcohólica aguda es completamente reversible a no ser que haya tenido lugar una parada respiratoria.
2. La toxicidad alcohólica crónica puede asociarse a pérdidas irreversibles de la función neurológica, tanto debido a los efectos directos del alcohol como a los de la

desnutrición.

Diagnóstico

1. Los antecedentes indican el alcohol como causa posible de un problema neurológico.
2. La toxicidad alcohólica aguda puede confirmarse con una concentración sanguínea que supere los 100 mg/dl, pero es posible que exista tolerancia, por lo que las personas que se embriagan de forma regular se muestran asintomáticas con concentraciones tan elevadas como 800 mg/dl.

Tratamiento

1. Intoxicación alcohólica.
- **a.** En los casos de intoxicación leve, el aspecto más importante del tratamiento es asegurarse que los pacientes no se pongan en peligro a sí mismos ni a otras personas al intentar conducir. Los analépticos, como la cafeína, las anfetaminas y la teofilina no ayudan a «quitar la borrachera» al paciente ni mejoran la capacidad para conducir.
- **b.** La intoxicación alcohólica moderada no constituye un riesgo elevado para los pacientes si se mantienen en observación hasta que son capaces de volver a casa solos. Cuando haya tenido lugar ingestión de alcohol durantes las 2 h precedentes, puede provocarse el vómito, y recurrir al lavado gástrico y a los laxantes para evitar que se absorba mayor cantidad. Igual que sucede con la intoxicación leve, los analépticos no son efectivos.
- **c.** El riesgo principal en la intoxicación alcohólica grave es la depresión respiratoria. Siempre que los pacientes reciban asistencia apropiada antes de que tenga lugar una hipoxia importante, el pronóstico es excelente. En 24 h el alcohol habrá sido metabolizado.
  - **1)** La concentración sanguínea de alcohol puede cuantificarse directamente o estimarse determinando la osmolaridad sérica. Cada 100 mg/l de etanol en la sangre aumentan la osmolaridad sérica en unos 2 mOsm/l.
  - **2)** Al primer signo de depresión respiratoria se realiza una intubación traqueal y se proporciona respiración asistida. Conviene mantener la respiración asistida hasta que el paciente esté completamente despierto.
  - **3)** El lavado gástrico se lleva a cabo cuando existe la posibilidad de que el paciente haya ingerido alcohol u otras drogas o fármacos durante las 2 h precedentes. Si el paciente no está completamente despierto, se inserta un tubo endotraqueal con manguito antes de llevar a cabo el lavado gástrico.
  - **4)** A menudo, la ingestión potencialmente mortal de etanol se acompaña de la ingestión de otros depresores del SNC. Debería tenerse en cuenta esta posibilidad cuando el estado mental del paciente esté deprimido de forma

desproporcionada con la concentración sanguínea de etanol, o cuando se observen signos neurológicos inesperados.

5) Se administran fluidos para mantener una presión sanguínea y una diuresis adecuadas, pero no es necesario inducir una diuresis forzada.

6) Cuando se supone que el paciente es un alcohólico crónico o con una hepatopatía grave, se extrae una muestra de sangre para cuantificar la glucemia y la concentración de electrólitos. En el caso de complicaciones relacionadas con encefalopatía de Wernicke o hipoglucemia, se administran 50 mg de tiamina y 50 mg i.v. de solución glucosada.

7) Es frecuente que los alcohólicos crónicos padezcan carencia de potasio y que requieran restituirlo con KCl. Conviene mantener el equilibrio acidobásico, y el tratamiento adecuado para la cetoacidosis alcohólica consiste en administrar glucosa y fluidos por vía intravenosa.

8) Si la concentración sanguínea de etanol es extrema (por encima de 7 000 mg/l), ésta puede ser razón suficiente para recurrir a la diálisis peritoneal o hemodiálisis para disminuir la concentración con rapidez.

9) A pesar de que administrar fructosa acelera el metabolismo del etanol, los riesgos que implica no justifican los resultados obtenidos.

2. Abstinencia alcohólica.

a. Síndrome de abstinencia leve.

1) Las manifestaciones clínicas de la abstinencia leve de etanol son ansiedad, debilidad, temblores, transpiración y taquicardia.

2) En ausencia de otra patología concurrente, como arteriopatía o infección coronaria, los pacientes pueden ser controlados en su domicilio por familiares responsables u otras personas.

3) Se prescriben 50 mg de tiamina i.v. y multivitamínicos si los pacientes presentan desnutrición. Se les indica que mantengan una hidratación y una ingestión de alimentos sólidos suficientes durante el período de abstinencia.

4) Los tranquilizantes benzodiazepínicos minimizan los síntomas de abstinencia.

a) Habitualmente, puede comenzarse con 25-50 mg de clordiazepóxido v.o. cada 4 h, durante las primeras 48-72 h y, a continuación, disminuir la dosis de forma progresiva durante 5-7 días.

b) El diazepam tiene una efectividad similar. La dosis inicial es 5-10 mg v.o. cada 4-6 h.

b. Síndrome de abstinencia moderado y grave.

1) Los pacientes que se muestran febriles, irracionales, agitados o que tengan alucinaciones deben ser hospitalizados hasta que estas manifestaciones desaparezcan.

2) Las carencias de hidratación y potasio se restituyen con soluciones adecuadas. La hipotensión arterial suele responder bien a una reposición de la volemia.

3) La abstinencia de etanol puede desencadenarse por una enfermedad concurrente, a menudo por una infección. Conviene identificar estas enfermedades y tratarlas adecuadamente.

4) Los alcohólicos crónicos tienen predisposición a sufrir trastornos hemorrágicos causados por hepatopatía o trombocitopenia. Por tanto, para tratar la hipertermia es preferible administrar 600 mg o 1,2 g de paracetamol v.o. o rectal en lugar de ácido acetilsalicílico.

5) El paciente suele presentar carencia de magnesio. No existen indicios sólidos que confirmen que la restitución de magnesio tiene algún efecto en la evolución del síndrome de abstinencia, pero algunos médicos eligen administrar magnesio cuando el paciente ingresa en una primera fase de este período de abstinencia. Puede administrarse sulfato de magnesio en una solución al 50%, entre 1-2 ml i.m., o mezclar la misma cantidad con soluciones i.v. de electrólitos.

6) La hipoglucemia puede causar hepatopatía grave, mientras que la cetoacidosis puede provocar inanición. Por consiguiente, la glucosa se administra enseguida, tanto mediante inyección i.v. rápida de entre 25-50 g (cuando el paciente esté en coma) como en forma de solución glucosada con electrólitos.

7) En alcohólicos crónicos, se administra un mínimo de 50 mg de tiamina i.v., o i.m., seguido de hasta varios centenares de miligramos, antes que la glucosa, dado el riesgo de aparición de encefalopatía de Wernicke.

c. Sedación.

1) Las benzodiazepinas son el fármaco de elección para la sedación en el tratamiento de la abstinencia alcohólica.

2) El diazepam, el clordiazepóxido y el lorazepam son prácticamente iguales en cuanto a efectos terapéuticos cuando se utilizan en dosis equipotentes.

a) El diazepam y el clordiazepóxido tienen un efecto de duración prolongada (12-36 h), mientras que el lorazepam actúa con mayor rapidez. Estos tres fármacos se absorben correctamente v.o., la absorción es más irregular cuando se administran i.m., y tienen un efecto rápido y predecible por vía intravenosa.

b) El principal riesgo causado por estos fármacos es una depresión excesiva del SNC al cabo de varias dosis, a causa del efecto acumulativo de las dosis sucesivas administradas con menos de 24 h de separación. En determinadas ocasiones puede tener lugar una parada respiratoria con la inyección i.v. rápida de cualquiera de ellos, pero este riesgo se minimiza utilizando dosis bajas.

c) El diazepam puede administrarse i.v. en dosis de 2,5-5 mg cada 5 min hasta que el paciente esté tranquilo y, a continuación, 5-10 mg v.o. o mediante inyección i.v. lenta cada 2-6 h según sea necesario.

d) El clordiazepóxido se utiliza de la misma manera, 12,5 mg de clordiazepóxido equivalen a 2,5 mg de diazepam.

e) El lorazepam se utiliza de la misma manera, 2 mg de lorazepam equivalen a 5 mg

de diazepam.

3) Conviene llevar a cabo exploraciones frecuentes para evitar la intoxicación por acumulación y evitar las dosis excesivas (unos 5 mg para el diazepam, 2 mg para el lorazepam y unos 25 mg para el clordiazepóxido) en una sola inyección intravenosa. Es fundamental tratar a cada paciente de forma personalizada con tranquilizantes y reevaluarlo repetidas veces, en lugar de utilizar un programa de dosificación fija.

d. Convulsiones por abstinencia.

1) Las convulsiones por abstinencia de etanol suelen tener lugar entre 12-30 h después de interrumpir la ingestión regular de etanol, se trata de convulsiones motoras mayores y generalizadas, suelen ser breves y en series de una o dos. Pueden tener lugar antes o después de este intervalo y ser prolongadas, y también puede producirse un estado epiléptico.

2) El EEG interictal es normal y, excepto en los períodos de abstinencia de drogas, el paciente no tiene predisposición a padecer convulsiones sin motivo.

3) El diagnóstico de convulsiones por abstinencia de etanol puede establecerse cuando la convulsión cumple el patrón clínico típico y no se identifica ninguna otra causa. Las convulsiones provocadas por causas distintas, como traumatismos corticales o hematoma subdural antiguos, son desencadenadas por la abstinencia de etanol y deben tratarse de manera adecuada (v. cap. 2).

4) Fenitoína.

a) Es posible que la fenitoína sirva como protección parcial contra las convulsiones por abstinencia de etanol, pero su uso no es obligatorio en este contexto. Las opiniones de los especialistas son divergentes respecto a las indicaciones sobre la profilaxis con fenitoína. Algunos administran fenitoína a todos los pacientes durante las primeras 24 h de abstinencia del consumo de etanol. Mientras que otros limitan su utilización a aquellos que tienen antecedentes de convulsiones por abstinencia o de un trastorno epiléptico subyacente.

b) A los pacientes que no toman medicamentos antiepilépticos se les administra una dosis de carga de 1 g, tanto en dosis única i.v. infundida durante 20-30 min como dividida en dos o tres dosis v.o., en intervalos de entre 1-2 h. La dosis se mantiene a 300 mg/día v.o. o i.v. durante 3 días, y se disminuye de forma progresiva durante 1 semana.

c) Las convulsiones por abstinencia de etanol no son una indicación de un tratamiento a largo plazo con antiepilépticos.

5) Cuando tenga lugar una convulsión por abstinencia, es razonable observar al paciente sin tratamiento, siempre que se haya comprobado que la convulsión no está originada por otras causas (en particular traumatismo craneal, hematoma subdural, alteraciones metabólicas e infección del SNC). La mayor parte de convulsiones por abstinencia no recurren o, cuando lo hacen, son breves.

6) Pueden utilizarse otros fármacos antiepilépticos como prevención, como

levetiracetam, carbamazepina, oxcarbazepina y topiramato, a pesar de que los datos sobre su inocuidad y efectividad en este contexto son insuficientes. En general, conviene evitar el valproato porque puede causar toxicidad hepática. También deberían evitarse los barbitúricos, ya que pueden potenciar los efectos depresores sobre el aparato respiratorio de las benzodiazepinas que se utilizan para tratar los síntomas de abstinencia.

OTROS ALCOHOLES

1. El acohol metílico (metanol, alcohol de madera) también se halla en el líquido limpiaparabrisas, los anticongelantes, los decapantes y los disolventes industriales. Los alcohólicos crónicos lo utilizan como sustituto del etanol.

- **a.** El metanol causa una neuropatía óptica con escotomas simétricos de gran tamaño que pueden tener una aparición brusca y sólo son reversibles en parte.
- **b.** La intoxicación se acompaña de acidosis sistémica, somnolencia, disartria y ataxia. En los casos graves tienen lugar crisis epilépticas, taquipnea e hipotensión arterial.
- **c.** La acidosis sistémica se identifica por un desequilibrio aniónico, que puede no ser evidente hasta al cabo de varias horas.
- **d.** Conviene corregir la acidosis y administrar ácido fólico para aumentar la eliminación de metanol. Los casos más extremos requieren hemodiálisis.
- **e.** El etanol altera la conversión del metanol a metabolitos tóxicos, principalmente ácido fórmico, pero ha sido reemplazado por el fomepizol, del que se hablará posteriormente. Ambos pueden evitar lesiones en los tejidos si se administran pronto.

2. El etilenglicol se halla en los anticongelantes y se utiliza en tentativas de suicidio y para intentar embriagarse.

- **a.** Los primeros síntomas son los de la intoxicación alcohólica.
- **b.** La acidosis por desequilibrio aniónico aparece con rapidez y es típica de esta sobredosis.
- **c.** La insuficiencia renal causada por oxaluria ocurre a continuación, y pueden producirse hipotensión arterial sistémica y tumefacción cerebral. Muchos casos son mortales.
- **d.** El fomepizol es un antídoto relativamente específico para la intoxicación por alcohol metílico y etílico que actúa inhibiendo la alcohol deshidrogenasa. La dosis de carga en pacientes que no se tratan con hemodiálisis es de 15 mg/kg, seguido de 10 mg/kg cada 12 h. En aquellos tratados con diálisis, se administran las mismas dosis a intervalos de 6 h después de la primera dosis y, a continuación, cada 4 h. Las infusiones se administran durante 30 min.

ENCEFALOPATÍA DE WERNICKE

Introducción

La encefalopatía de Wernicke es una enfermedad causada por carencia de tiamina que tiene lugar en alcohólicos crónicos o en pacientes que sufren desnutrición crónica. En contadas ocasiones tiene lugar en pacientes hospitalizados durante mucho tiempo en unidades de cuidados intensivos (UCI) y en mujeres con anorexia y vómitos recurrentes a causa del embarazo (hiperemesis gravídica), así como en los que reciben quimioterapia por cáncer o pancreatitis.

Fisiopatología

1. Las manifestaciones principales son confusión y amnesia, nistagmo, deficiencias en el movimiento intraocular (con mayor frecuencia parálisis unilaterales o bilaterales del VI par craneal) y ataxia, en cualquier combinación y de aparición aguda o subaguda.
2. Es posible que se produzcan somnolencia, estupor e incluso coma.

Pronóstico

1. Cuando se tratan con rapidez, las anomalías oculares suelen desaparecer al cabo de unos días y el nistagmo al cabo de unas horas, pero alrededor de una cuarta parte de los pacientes experimentan psicosis de Kórsakov, en la que se altera la capacidad para formar nuevos recuerdos.
2. Cualquier paciente con una predisposición adecuada que muestre algún signo de ataxia, confusión o anomalía en el movimiento extraocular debería recibir tratamiento para la encefalopatía de Wernicke.

Diagnóstico

1. A menudo, el diagnóstico es clínicamente obvio, pero puede confirmarse determinando las concentraciones eritrocíticas de transcetolasa o de tiamina.
2. Para que la muestra pueda utilizarse como diagnóstico, debe extraerse antes de administrar tiamina.

Tratamiento

1. El tratamiento consiste en administrar tiamina i.v. La dosis necesaria todavía está por determinar, y algunas de las pautas actuales indican dosis mucho más altas que los 50-100 mg habituales i.v. o i.m. administrados de forma inmediata y, a continuación,

50 mg/día v.o. o i.m. durante 3 días; en consecuencia, es posible que sean necesarias dosis iniciales de 200-500 mg para restituir las reservas en alcohólicos desnutridos. Excepto en casos muy infrecuentes de reacción de hipersensibilidad inmediata a la administración i.v., esta vitamina no provoca toxicidad.

2. Profilaxis.

a. La administración de glucosa antes de la tiamina en un paciente con carencia grave de tiamina puede desencadenar encefalopatía de Wernicke. Por tanto, se recomienda administrar, como mínimo, 50 mg de tiamina i.v. antes de la glucosa a cualquier paciente que pueda padecer carencia de tiamina, incluso a aquellos que están en coma por causas desconocidas.

b. Los pacientes con un riesgo de padecer encefalopatía de Wernicke deberían tratarse con multivitamínicos (como un complejo de vitamina B), además de la tiamina.

OPIÁCEOS

Sobredosis por opiáceos

Introducción

1. Los opiáceos son alcaloides farmacológicamente activos que pueden extraerse de la adormidera.
2. Algunos de los opiáceos más utilizados son el opio (elixir paregórico), la morfina, la heroína, la hidromorfona, la oximorfona, la oxicodona, el levorfanol, la hidrocodona y la codeína.

Fisiopatología

1. Los síntomas típicos de la intoxicación aguda por opiáceos son estado mental deprimido, depresión respiratoria y miosis.
2. Es posible observar hipotermia, hipotensión arterial y flaccidez general de las extremidades y la mandíbula.
3. Con dosis muy altas, pueden tener lugar convulsiones y edema pulmonar.

Pronóstico

1. Cuando se tratan con rapidez, los efectos neurológicos de la intoxicación por opiáceos son reversibles.
2. Las complicaciones a largo plazo son el resultado de una hipoxemia, que es secundaria a la depresión respiratoria.

Diagnóstico

1. Los antecedentes indican consumo de opiáceos.
2. Una cosnciencia deprimida con pupilas mióticas que no reaccionan a la luz corrobora el diagnóstico, y la concentración de opiáceos lo confirman.

Tratamiento

1. Los pacientes cianóticos que tienen un ritmo respiratorio inferior a 10/min, o que son incapaces de proteger sus vías respiratorias, se intuban con una sonda orotraqueal o nasotraqueal y reciben respiración asistida con ventilación de presión positiva.
2. Se administra naloxona, un antagonista opioideo, en incrementos de 0,4 mg mediante

inyección i.v. rápida hasta que el paciente respira con normalidad o hasta alcanzar un total de 10 mg, momento en el que conviene poner en duda el diagnóstico.

a. La duración del efecto de la naloxona es de 1-4 h, dependiendo de la dosis, que es más corta que la duración de los opiáceos disponibles de forma generalizada. En consecuencia, después de interrumpir el efecto de un opiáceo con naloxona, debe someterse a los pacientes a una estrecha observación para evitar que recaigan en coma. Es posible que sea necesario repetir la dosis de naloxona, en particular en el caso de intoxicación por metadona, dado el efecto de duración prolongada de este fármaco (24-36 h).

b. Paradójicamente, los adictos a los opiáceos son más sensibles a sus antagonistas que los pacientes que no toleran los opiáceos. Por tanto, los antagonistas de los opiáceos se administran en pequeñas dosis i.v. (0,4 mg de naloxona) cada 2-3 min hasta alcanzar el efecto deseado, o hasta haber administrado un total de 10 mg.

1) Cuando se administran a adictos a los opiáceos, estos antagonistas pueden desencadenar una abstinencia intensa e inmediata al cabo de unos minutos de la inyección i.v. si se utilizan dosis suficientes.

2) Después de administrar un antagonista, el síndrome de abstinencia es muy resistente a la inversión mediante administración de opiáceos hasta que desaparece el efecto de los antagonistas.

c. No debería intentarse invertir todos los efectos de los opiáceos de forma inmediata con naloxona. En lugar de ello, el objetivo es recuperar la respiración espontánea y restaurar el nivel de consciencia, de tal modo que el paciente pueda proteger sus vías respiratorias y cambiar por sí solo de postura en la cama.

d. Los antagonistas de los opiáceos, entre los cuales figura la naloxona, tienen un efecto emético. Por consiguiente, en pacientes comatosos se protege la tráquea mediante un tubo endotraqueal con manguito.

Abstinencia de opiáceos

Introducción

Los síntomas de abstinencia de opiáceos son evidentes al cabo de 3 h o 4 h del consumo, alcanzan un máximo entre 48 h y 72 h después del último contacto con la sustancia y pueden durar hasta 7 o 10 días.

Fisiopatología

En el síndrome de abstinencia intervienen receptores opioideos endógenos, que aumentan durante el período de consumo de opiáceos.

Pronóstico

El síndrome de abstinencia es desagradable, pero no potencialmente mortal.

Diagnóstico

La irritabilidad, la ansiedad, el lagrimeo y los bostezos, a menudo unidos a signos de hiperactividad del sistema nervioso simpático (taquicardia, temblor, pupilas dilatadas, sudoración) sugieren este diagnóstico en un paciente con antecedentes de consumo de opiáceos.

Tratamiento

1. Aunque muchos de los síntomas de la abstinencia de opiáceos son alarmantes, la manifestación que representa un riesgo es la deshidratación causada por las náuseas, los vómitos, la sudoración y la diarrea, combinada con la ausencia de ingestión de líquidos. En consecuencia, el aspecto fundamental del tratamiento de la abstinencia grave de opiáceos es administrar suficientes soluciones electrolíticas para mantener el volumen intravascular y el equilibrio electrolítico.

2. Siempre que se haya administrado un antagonista opioideo, es posible eliminar los síntomas con rapidez utilizando un opiáceo en cualquier momento en el transcurso del síndrome. Por ejemplo, puede administrarse sulfato de morfina mediante inyección i.v. en pequeñas dosis de entre 2-5 mg cada 3-5 min hasta alcanzar el efecto deseado.

3. La clonidina, un fármaco agonista de los receptores a-adrenérgicos y antihipertensor; administrado en una dosis única de 5 μg/kg, alivia los síntomas de la abstinencia de opiáceos. A continuación puede tratarse al paciente con una pauta de 2 semanas de clonidina, comenzando con una dosis de 0,1 mg cada 4-6 h; según sea necesario para evitar los síntomas de abstinencia, la dosis se ajusta hasta un máximo de 1,2 mg/día o hasta producir sedación excesiva o hipotensión arterial.

4. Administrar 20 mg de metadona v.o. 1-2 veces/día atenúa el síndrome de abstinencia. Esta dosis puede disminuirse de forma progresiva a medida que desaparezcan los síntomas.

5. También se recurre a muchas otras estrategias, como la deshabituación rápida con anestesia (que ha caído en desuso a causa de los desenlaces clínicos adversos), buprenorfina combinada con naloxona y dosis bajas de opiáceos para evitar la recaída. La mayor parte de estas pautas de administración deberían ser controladas por profesionales experimentados en su utilización.

BARBITÚRICOS

Introducción

Los barbitúricos no se encuentran en la naturaleza, por lo que la exposición siempre está causada por el consumo de fármacos sedantes y antiepilépticos. Su utilización se ha reducido en gran medida, en comparación con las décadas pasadas, porque han sido reemplazados por sedantes más efectivos.

Fisiopatología

Los barbitúricos se unen a una parte del receptor del GABA, que controla un canal de cloro el cual, a su vez, genera una hiperpolarización de las membranas celulares neuronales, que provoca una inhibición en el SNC.

Pronóstico

Los barbitúricos no afectan directamente al sistema nervioso, por lo que cualquier paciente que reciba asistencia médica antes de que aparezcan lesiones en el SNC causadas por hipoxia o un shock tiene posibilidades de recuperarse por completo con un tratamiento sintomático adecuado.

Diagnóstico

1. Se ha establecido una clasificación del grado de intoxicación por barbitúricos.
   - **a.** Clase 0: pacientes que están dormidos pero se les puede despertar para llevar a cabo actividades intencionadas
   - **b.** Clase I: pacientes que están inconscientes pero responden a estímulos nocivos y tienen los reflejos miotácticos musculares intactos (es posible que el reflejo corneal esté deprimido)
   - **c.** Clase II: pacientes que están inconscientes y no responden a los estímulos dolorosos pero conservan los reflejos miotácticos musculares y no presentan depresión respiratoria o circulatoria.
   - **d.** Clase III: pacientes que están inconscientes y carecen de algunos reflejos, o de todos ellos, pero que respiran de forma espontánea y tienen una tensión arterial normal.
   - **e.** Clase IV: pacientes con depresión respiratoria, cianosis o en estado de shock.

2. Conviene obtener unos antecedentes de las circunstancias relacionadas con la ingestión. En particular, es frecuente la ingestión concurrente de alcohol, de otros sedantes o de tranquilizantes junto con los barbitúricos, lo cual explica una depresión

neurológica desproporcionada con la dosis de barbitúricos que se ha ingerido o con su concentración sérica.

3. Las concentraciones séricas de barbitúricos son útiles, pero deben interpretarse en el contexto de la situación clínica.

a. Una concentración de barbitúricos elevada confirma el diagnóstico de intoxicación por estos fármacos y se correlaciona con la duración del coma. No obstante, los métodos habituales para determinar la concentración de barbitúricos no diferencian entre sus distintas variedades, por lo que la concentración debe interpretarse sabiendo qué compuesto se ha ingerido.

b. Es posible que la concentración del fármaco no se correlacione con el estado clínico del paciente en diversas situaciones.

1) En las ingestiones combinadas, el sistema nervioso del paciente puede estar más deprimido de lo que podría suponerse a partir de la concentración de barbitúricos.

2) Los pacientes que toman barbitúricos de forma habitual, tanto terapéuticamente como para drogarse, pueden tolerar concentraciones de barbitúricos mucho más altas que aquellos que tienen tolerancia para estos fármacos.

3) Los estimulantes del SNC (fármacos analépticos) pueden elevar temporalmente el estado mental de un paciente.

Tratamiento

1. Tratamiento complementario.

a. La mortalidad mínima se alcanza aplicando sólo tratamiento complementario.

b. Respiratorio.

1) Los pacientes de la clase IV requieren intubación endotraqueal y respiración asistida inmediatas.

2) Los pacientes de las clases 0 a III requieren intubación endotraqueal cuando deba llevarse a cabo un lavado gástrico, en ausencia de reflejo tusígeno o cuando exista alguna duda sobre la adecuación de la respiración.

c. Cardiovascular: la hipotensión arterial tiene lugar en la intoxicación por barbitúricos debido a la disminución del volumen intravascular, a la hipoxia causada por acidosis y, con dosis muy altas, a los efectos depresores del miocardio causados directamente por los barbitúricos. La acumulación venosa de sangre que ocurre a continuación puede alterar todavía más el gasto cardíaco.

1) El tratamiento principal para la hipotensión arterial consiste en corregir la hipoxia, cuando sea necesario, y reponer la volemia vascular. Se instala una vía de presión venosa central, y se infunden soluciones para aumentar la volemia a unos 20 ml/m hasta que esta presión alcanza entre 2-6 cm de agua.

2) Es posible que sea necesario administrar vasopresores a los pacientes con

intoxicación grave en quienes la tensión arterial no responde a una reposición de la volemia. En general, el vasopresor elegido se infunde a una velocidad suficiente para mantener la tensión arterial sistólica a unos 90 mm Hg, pero la diuresis es el indicador principal. En los casos de ingestión de barbitúricos de acción prolongada e intermedia, que se excretan principalmente a través de la orina, la dopamina es el vasopresor de elección.

d. Otros tratamientos complementarios.

1) En el caso de pacientes comatosos es necesario darles la vuelta a menudo, prestando especial atención al cuidado de la piel y a otras medidas complementarias.

2) Los pacientes intubados también requieren succión frecuente, fisioterapia pulmonar y un tratamiento rápido de las infecciones respiratorias con antibióticos.

2. Eliminar un fármaco que todavía no ha sido absorbido en el tubo digestivo sólo es útil cuando se trata al paciente dentro de las 3 h siguientes a la ingestión. La única excepción es el caso de aquellos pocos que ingieren cantidades considerables de barbitúricos y padecen un íleo como consecuencia. Debido a la hipomovilidad intestinal, en estos pacientes el fármaco sin absorber permanece en el intestino durante muchas horas.

a. El vómito debería provocarse sólo en pacientes que hayan realizado una ingestión leve, que estén despiertos y que sean capaces de proteger sus vías respiratorias en caso de aspiración.

b. El lavado gástrico puede llevarse a cabo en pacientes que reciben tratamiento dentro de las 3 h siguientes a la ingestión, pero éste sólo debería realizarse después de colocar un tubo endotraqueal con manguito.

c. Cuando se ha vaciado el estómago, si se perciben sonidos intestinales, puede administrarse un laxante osmótico.

1) Pueden utilizarse 50 g de sorbitol mezclados con unos 200 ml de agua, o 200 ml de la solución comercial estándar de citrato de magnesio.

2) El carbón activado se une a los barbitúricos y puede administrarse con el laxante, la dosis habitual es de 30 g.

3. Eliminar el barbitúrico absorbido del cuerpo.

a. La diuresis forzada y, en el caso del fenobarbital, la alcalinización de la orina aceleran la excreción de los barbitúricos. No obstante, estos métodos conllevan riesgos de sobrecarga por volemia y por sodio y no se ha conseguido demostrar que mejoren el desenlace clínico. Por tanto, no se recomienda aplicarlos de forma general.

b. La hemodiálisis es más efectiva para eliminar los barbitúricos de acción intermedia y prolongada que los de acción corta. Las indicaciones para su utilización son:

1) Insuficiencia renal o hepática suficientemente grave para impedir la eliminación del fármaco.
2) Estado de shock o coma prolongado que no responde a un tratamiento farmacológico.
3) Ingestión de una dosis letal de fármaco (3 g para barbitúricos de acción corta o 5 g para los de acción prolongada).
4) Una concentración sérica de fármaco que pronostique un coma prolongado (unos 3,5 mg/dl para barbitúricos de acción corta o 8 mg/dl para el fenobarbital).

4. Las complicaciones de la intoxicación por barbitúricos se deben principalmente al coma prolongado, pero la neumonía y las infecciones de la vejiga urinaria se observan con frecuencia. También puede tener lugar una insuficiencia renal aguda causada por necrosis tubular aguda o rabdomiólisis no traumática.

5. Todos los pacientes que ingieren sobredosis de fármacos voluntariamente se someten a evaluación y tratamiento psiquiátricos.

Abstinencia de barbitúricos

1. La abstinencia aguda de barbitúricos tiene un cuadro similar a la abstinencia alcohólica, con temblores, delírium y convulsiones como síntomas destacados. Al contrario que la abstinencia de etanol, las convulsiones asociadas a la abstinencia de barbitúricos de acción corta suelen ser graves.

2. El tratamiento de elección es administrar barbitúricos por vía intravenosa.
a. Puede administrarse pentobarbital en incrementos de 25 mg cada 5-10 min hasta que se atenúen los síntomas.
b. En general, el diazepam es efectivo, pero la combinación de barbitúrico y diazepam suele causar depresión respiratoria.

3. Cuando los síntomas agudos están bajo control, el paciente puede dejar de tomar barbitúricos de forma gradual. Igual que con la abstinencia de etanol, se presta una atención especial al equilibrio de fluidos y electrólitos, a la antipiresis y a la prevención de complicaciones infecciosas.

Intoxicación por benzodiazepinas y otros depresores del SNC no barbitúricos

1. El tratamiento básico para la intoxicación aguda con cualquier depresor del SNC es similar al de la intoxicación por barbitúricos. Se estabilizan los aparatos respiratorio y cardiovascular, se elimina el fármaco sin absorber mediante lavado y laxantes, y se acelera la eliminación del mismo mediante cualquier técnica aplicable para cada uno de ellos.

2. Benzodiazepinas.
a. En general, el diazepam y el clordiazepóxido solos por v.o. no causan una

intoxicación potencialmente mortal en pacientes sanos. La depresión respiratoria sólo es importante en pacientes con patología pulmonar intrínseca o en casos de ingestión combinada.

b. El tratamiento de la intoxicación por benzodiazepinas consiste en eliminar el fármaco sin absorber del tubo digestivo y asistir a los pacientes hasta que despierten.

ESTIMULANTES (ANFETAMINAS, COCAÍNA, FENCICLIDINA)

Introducción

Las sustancias estimulantes suelen ingerirse con fines recreativos o para perder peso (eliminación del apetito).

Fisiopatología

1. Estas sustancias actúan aumentando la concentración efectiva de las catecolaminas en las sinapsis del SNC.
2. Esto puede ser debido a la liberación de catecolamina preformada en las vesículas sinápticas (anfetamina, fenciclidina) y/o al bloqueo de la recaptación de la catecolamina liberada en la sinapsis (cocaína).

Pronóstico

1. La toxicidad aguda por estimulantes causa psicosis, hiperpirexia, hipertensión arterial, pupilas dilatadas, vómitos y diarrea.
2. Algunos efectos potencialmente mortales de la intoxicación grave son arritmias cardíacas, hemorragia intracerebral, crisis epilépticas, coma y parada respiratoria.

Tratamiento

1. La sedación con neurolépticos controla las manifestaciones psicóticas. Pueden administrarse 1-2 mg de haloperidol, o 50 mg de clorpromazina, como dosis inicial y cada 30 min hasta que el paciente se tranquilice. A continuación, es posible administrar un tratamiento v.o. con fármacos neurolépticos atípicos. Una elección razonable son entre 2-4 mg/día de risperidona v.o. o entre 5-10 mg/día de olanzapina.
2. La hiperpirexia puede controlarse con una manta refrigerante y humedeciendo constantemente al paciente con toallas empapadas en agua tibia.
3. Las arritmias se tratan con fármacos adecuados.
4. Las crisis epilépticas son problemas a corto plazo cuando no se producen lesiones en el SNC causadas por hipoxia o paro cardíaco. Deberían tratarse con las medidas habituales (v. cap. 2).
5. La sustancia sin absorber se elimina mediante vómitos, lavado, laxante, o los tres, según sea necesario. El lavado gástrico es a menudo eficaz hasta varias horas después de la ingestión.
6. La acidificación de la orina acelera la excreción de las anfetaminas por lo que debería

recurrirse a esta técnica en el caso de una intoxicación grave. Es posible administrar cloruro de amonio v.o. o i.v. a una dosis total de 8-12 g/día, y debe comprobarse el pH de la orina con frecuencia. El cloruro de amonio está contraindicado en los pacientes en estado de shock, con acidosis sistémica por cualquier causa, insuficiencia hepática o derivación portosistémica.

7. El mejor tratamiento para la hipertensión grave son los fármacos bloqueantes de los receptores a, como la fentolamina. La hipertensión arterial moderada responde a la clorpromazina.

INTOXICACIÓN POR ANTICOLINÉRGICOS Y ANTIDEPRESIVOS POLICÍCLICOS

Introducción

Muchos fármacos anticolinérgicos provenían de la naturaleza (p. ej., belladona), pero la práctica totalidad de la toxicidad clínica es el resultado de un contacto con fármacos que son principalmente anticolinérgicos (p. ej., escopolamina) y tienen efectos secundarios anticolinérgicos (p. ej., antidepresivos policíclicos).

Fisiopatología

Los fármacos anticolinérgicos actúan uniéndose de forma competitiva o no competitiva a los receptores muscarínicos y/o nicotínicos de la acetilcolina.

Pronóstico

1. Los efectos tóxicos agudos de los fármacos anticolinérgicos son hiperpirexia, pupilas dilatadas, hipertensión arterial, taquicardia y sequedad de la piel y las membranas mucosas.
2. Las manifestaciones potencialmente mortales son coma, crisis epilépticas, arritmias cardíacas y alteraciones en la conducción cardíaca.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece a partir de unos antecedentes de consumo de fármacos anticolinérgicos y del síndrome clínico característico.

Tratamiento

1. El tratamiento inicial de urgencia es el mismo que para cualquier sobredosis: estabilizar el estado respiratorio y cardíaco y eliminar el fármaco sin absorber del tubo digestivo.
2. Las alteraciones en la conducción cardíaca y las arritmias son notables en la intoxicación por tricíclicos. El paciente debería llevar un monitor cardíaco, conviene tener preparado un marcapasos transvenoso temporal e ingresar al paciente en una unidad de cuidados intensivos o coronaria. La lidocaína es eficaz para tratar las arritmias ventriculares. El propranolol debería utilizarse con gran precaución cuando exista una alteración de la conducción.
3. La hiperpirexia puede controlarse con una manta refrigerante y frotando enérgicamente al paciente con toallas empapadas en agua tibia. La clorpromazina

puede aumentar la eficacia de los métodos hipotérmicos.

4. La hipertensión arterial grave responde a la administración de un bloqueante de los receptores a, como la fentolamina.

5. Algunos datos indican que la fisostigmina es un antagonista de la toxicidad del SNC causada por los tricíclicos y otros anticolinérgicos.

a. Una inyección de fisostigmina puede servir como prueba diagnóstica para confirmar la ingestión de anticolinérgicos.

1) Se inyecta 1 mg de fisostigmina s.c., i.m. o i.v. lenta, lo que produce signos colinérgicos periféricos al cabo de 30 min si no se han ingerido anticolinérgicos.

2) Algunos de estos signos son bradicardia, salivación, lagrimeo y miosis.

3) En un paciente que ha ingerido anticolinérgicos, la inyección no tendrá ningún efecto significativo.

b. Para tratar la sobredosis por anticolinérgicos, se inyectan dosis de 1 mg de fisostigmina i.m. o i.v. a intervalos de 20 min hasta haber administrado 4 mg o hasta que aparezcan signos colinérgicos.

c. Indicaciones.

1) La fisostigmina es más eficaz contra el delírium tóxico causado por sobredosis de anticolinérgicos. En ocasiones puede despertar a un paciente comatoso.

2) No obstante, la fisostigmina también es tóxica, por lo que debería reservarse a los pacientes con complicaciones potencialmente mortales de la sobredosis por tricíclicos, depresión respiratoria, crisis epilépticas no tratables o hipertensión arterial grave.

d. Efectos secundarios.

1) Cuando se administra un exceso de fisostigmina, los efectos secundarios anticolinérgicos pueden tener consecuencias perjudiciales.

2) Las secreciones respiratorias, la salivación y el broncoespasmo excesivos pueden interferir en el funcionamiento pulmonar. También pueden aparecer vómitos, calambres abdominales y diarrea. Es posible contrarrestar el exceso de efectos colinérgicos con atropina (v. anteriormente «Tratamiento de la intoxicación por inhibidores de la acetilcolinesterasa»). Administrada en dosis tóxicas o i.v. rápida, la fisostigmina puede provocar crisis epilépticas.

e. La duración del efecto de la fisostigmina es sólo de 1-2 h, mientras que los tricíclicos persisten durante 24 h. En consecuencia, es necesario mantener al paciente bajo control y administrarle dosis repetidas según sea necesario.

INTOXICACIÓN POR SALICILATOS

Introducción

1. Los salicilatos son los medicamentos que provocan intoxicaciones clínicamente significativas con mayor frecuencia. La fuente más habitual es el ácido acetilsalicílico, pero el salicilato de sodio y el aceite de gaulteria también son causas frecuentes.
   a. Los comprimidos de ácido acetilsalicílico para adultos contienen 325 mg de este fármaco, mientras que los de dosis baja (anteriormente aspirina infantil) contienen 81 mg. Algunos preparados denominados «comprimidos de aspirina extra fuertes» contienen hasta 750 mg.
   b. El aceite de gaulteria contiene salicilato de metilo a una concentración de unos 0,7 g/ml. Es muy tóxico y una o dos cucharaditas pueden constituir una dosis mortal para un niño pequeño.

2. La dosis tóxica de salicilato es de unos 250 mg/kg para una persona sana. Dosis más bajas, tanto de salicilato de metilo como de ácido acetilsalicílico, pueden causar intoxicación en una persona deshidratada o con insuficiencia renal.

Fisiopatología

1. Los salicilatos se absorben bien en el tubo digestivo, aproximadamente el 50% de una dosis terapéutica se absorbe al cabo de 1 h de la ingestión. La intoxicación puede tener lugar por absorción cutánea de aceite de gaulteria.

2. Una vez absorbido, el ácido acetilsalicílico se hidroliza con rapidez para transformarse en ácido salicílico.

3. El ácido salicílico se une de forma irregular a la albúmina. Con concentraciones tóxicas, los lugares de fijación de la albúmina sérica están saturados al 100%.

4. El ácido salicílico se excreta por la orina, tanto sin alterar como su producto glucuronidado. Tiene un pK_a de alrededor de 3, por lo que puede ser «atrapado» en una solución alcalina. Por esta razón, la alcalinización de la orina puede aumentar la excreción de ácido salicílico hasta cinco veces.

Pronóstico

1. Las anomalías del SNC dominan el cuadro clínico.
   a. Los primeros signos son acúfenos y alteraciones auditivas.
   b. La intoxicación grave causa agitación que evoluciona hasta delírium, estupor y coma.
   c. Las crisis epilépticas tienen lugar como efecto directo de la intoxicación por

salicilato o como manifestación secundaria de la hipoglucemia o la hipocalcemia efectiva.

d. En dosis tóxicas, los salicilatos estimulan la respiración y causan hiperpnea, que suele acompañarse de taquipnea y alcalosis respiratoria.

e. Con dosis extremadamente elevadas, se produce depresión respiratoria.

2. Alteraciones metabólicas.

a. Los salicilatos interfieren en el metabolismo de los hidratos de carbono.

1) En niños pequeños puede tener lugar hipoglucemia.

2) El cerebro utiliza la glucosa de forma ineficaz y puede experimentar una «hipoglucemia relativa» incluso con una glucemia normal.

3) La aciduria orgánica, con o sin glucosuria, provoca una diuresis osmótica que, a su vez, causa deshidratación.

4) Cuando es prolongada, la alcalosis respiratoria tiene efectos secundarios sobre el metabolismo de los electrólitos.

a) Se produce pérdida renal de sodio y de potasio. La hipopotasemia provoca que la acidosis metabólica no responda al tratamiento con álcali hasta la reposición del potasio.

b) La alcalosis respiratoria causa un descenso en las concentraciones séricas de calcio libre, que pueden provocar tetania y crisis epilépticas.

5) Se han observado casos de síndrome de secreción inadecuada de vasopresina asociados a intoxicación por salicilatos.

3. Efectos sobre la coagulación sanguínea.

a. En concentraciones tóxicas, el salicilato ejerce un efecto antiprotrombínico, que prolonga el tiempo de protrombina y reduce la actividad del factor VII.

b. Los salicilatos interfieren en el funcionamiento de las plaquetas, incluso con dosis no tóxicas.

c. Estos fármacos causan irritación local en la mucosa gástrica y pueden producir hemorragia digestiva.

Diagnóstico

1. La intoxicación por salicilatos tiene lugar con frecuencia en tres grupos de población:

a. En niños menores de 5 años como consecuencia de ingestión accidental.

b. En adolescentes y adultos jóvenes, como resultado de una ingestión voluntaria.

c. Sobredosis involuntaria en pacientes que toman salicilatos para una enfermedad reumática.

2. El diagnóstico es obvio con unos antecedentes adecuados de la ingestión. No obstante, con frecuencia está ocultado por una sobredosis terapéutica crónica si el médico desconoce que el paciente toma salicilatos.

3. Este diagnóstico se considera en pacientes que presentan cambios en el estado mental, hiperpnea y alcalosis respiratoria, con o sin acidosis metabólica superpuesta.

4. Las concentraciones séricas de salicilato confirman el diagnóstico.

- **a.** Una concentración superior a 30 mg/dl puede causar síntomas tempranos de salicilismo, los cambios mentales y la hiperpnea tienen lugar cuando las concentraciones superan los 40 mg/dl.
- **b.** Con la ingestión crónica, las concentraciones sanguíneas guardan escasa relación con el estado clínico del paciente; no obstante, sirven para establecer el diagnóstico o descartarlo.

5. La prueba del cloruro férrico sirve como prueba de detección rápida para la presencia de ácido salicílico.

- **a.** Se añaden unas gotas de solución de cloruro férrico al 10% a 3 ml o 5 ml de orina acidificada. Una coloración púrpura indica un resultado positivo. La prueba es muy sensible, pero un resultado positivo no corresponde a un diagnóstico de intoxicación por salicilatos.
- **b.** El cloruro férrico sólo reacciona con el ácido salicílico, y no con el acetilsalicílico. En consecuencia, no puede utilizarse para comprobar la presencia de ácido acetilsalicílico en el contenido gástrico.
- **c.** Las fenotiazinas reaccionan con el cloruro férrico, pero tienden a producir un color rosado en lugar de púrpura.
- **d.** El ácido acetoacético, presente en la cetosis, reacciona con el cloruro férrico. Sin embargo, su presencia puede excluirse cuando la orina se hierve y acidifica antes de añadir el cloruro férrico.

6. Las pruebas analíticas iniciales de un paciente con intoxicación por salicilatos deberían incluir lo siguiente:

- **a.** La concentración sérica de salicilato es importante en relación con el pronóstico y determina un valor inicial a partir del cual pueden juzgarse los efectos del tratamiento
- **b.** Conviene que los pacientes que han sufrido una sobredosis voluntaria se sometan a un análisis toxicológico de sangre o de orina (o a ambos) para determinar la presencia de otras sustancias.
- **c.** Hemograma completo (incluido el número de plaquetas).
- **d.** El contenido gástrico y el de las heces se analizan para detectar la presencia de sangre oculta.
- **e.** Gasometría arterial y pH.
- **f.** Determinar las concentraciones de urea (o creatinina), electrólitos, calcio y fósforo.
- **g.** Pruebas de la función hepática, incluidas las concentraciones de aspartato aminotransferasa, lactato deshidrogenasa, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, proteínas totales y albúmina.

h. Prueba del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial activada.

i. Radiografía de tórax.

j. ECG, prestando una atención especial a los signos de hipopotasemia o hipocalcemia.

k. Análisis de la gravedad específica de la orina. Cuando la concentración sérica de sodio es baja y existe la posibilidad de un síndrome de secreción inadecuada de vasopresina, se cuantifican la concentración de sodio en la orina y la osmolaridad.

Tratamiento

1. Medidas habituales de urgencia para tratar la intoxicación por fármacos.

a. Proteger las vías respiratorias y respiración asistida, cuando sea necesario.

b. Eliminar el fármaco sin absorber del tubo digestivo.

1) Provocar el vómito cuando el paciente está despierto.

2) Realizar un lavado gástrico después de intubar la tráquea con un tubo endotraqueal con manguito cuando los pacientes presentan estupor, están en coma o son incapaces de proteger sus vías respiratorias.

3) Administrar 200-300 ml de una suspensión densa de carbón activado para captar los salicilatos sin absorber.

4) Administrar laxantes después del carbón.

2. El control de fluidos y de electrólitos se utiliza para tratar el estado de shock, mantener la diuresis y restaurar el equilibrio electrolítico y acidobásico.

3. La alcalinización de la orina mediante la infusión de bicarbonato de sodio acelera la excreción del ácido salicílico. Sin embargo, en la práctica, esta técnica no tiene valor.

a. En pacientes ancianos y en aquellos con una función cardíaca anómala, los efectos positivos esperados al alcalinizar la orina no justifican los riesgos que conlleva aumentar la carga de sodio.

b. En pacientes con acidosis metabólica, la orina no puede alcalinizarse, a no ser que se utilicen cantidades enormes y peligrosas de base.

c. En pacientes con alcalosis y alcalemia respiratorias, la administración de álcali está contraindicada.

4. Hipoglucemia.

a. En niños pequeños, después de extraer una muestra de sangre se administra de inmediato una solución glucosada al 50% (0,5 ml/kg i.v.).

b. Para el mantenimiento sólo se utilizan líquidos que contengan glucosa.

5. Complicaciones hemorrágicas.

a. En la intoxicación grave por salicilatos, se determina un tiempo de protrombina

inicial y, a continuación, se administran 50 mg i.v. de vitamina K. La administración de vitamina K se repite según sea necesario para mantener un tiempo de protrombina normal.

b. Cuando tenga lugar una hemorragia o se observe que el tiempo de protrombina supera el valor de control en más del doble, se administran plasma recién congelado o concentrados de factores de coagulación.

c. Es posible que sea necesaria una transfusión de plaquetas para controlar la hemorragia, porque las plaquetas del paciente tienen la función alterada.

d. En pacientes comatosos, pueden administrarse antiácidos y antihistamínicos a través de una sonda nasogástrica para prevenir la hemorragia digestiva.

6. La tetania puede tratarse mediante la infusión intravenosa de gluconato cálcico en dosis de 1 g, repetidas tan a menudo como sea necesario.

7. Crisis epilépticas.

a. La hipoglucemia y la hipocalcemia deben tratarse. También han de considerarse otras causas metabólicas de las crisis epilépticas, como la hiponatremia y la hipoxia.

b. Las crisis epilépticas que aparecen como efecto tóxico directo del salicilato son un signo pronóstico poco fiable. En general indican la necesidad de aplicar hemodiálisis para acelerar la eliminación del salicilato. Puede recurrirse al diazepam, administrado i.v., o a la parálisis muscular y a la respiración asistida para controlar temporalmente las crisis epilépticas hasta que se reduzca la concentración de salicilato.

8. La fiebre puede tratarse con baños de agua tibia.

9. Métodos para acelerar la eliminación de salicilatos:

a. La diuresis forzada tiene pocos efectos positivos y no conviene someter al paciente a una carga de líquidos superior a la necesaria para obtener una diuresis razonable.

b. La alcalinización de la orina no tiene ninguna utilidad práctica en la intoxicación por salicilato.

c. La diálisis peritoneal tiene una eficiencia comparable a la de un riñón sano para eliminar el salicilato de la sangre. Se utiliza principalmente en la insuficiencia renal. La adición de albúmina a la solución para diálisis acelera la eliminación del salicilato, pero no se ha demostrado que los efectos positivos justifiquen el coste y la complejidad añadidos al proceso de diálisis.

d. La hemodiálisis es el método más eficiente disponible para eliminar el salicilato. Las indicaciones aceptadas de forma generalizada para la hemodiálisis son:

1) Una concentración de salicilato que supere los 70 mg/kg o una absorción demostrada superior a los 5 g/kg.

2) Coma profundo con insuficiencia respiratoria.

3) Acidosis metabólica grave.

4) Insuficiencia renal
5) Ausencia de respuesta al tratamiento farmacológico.

HIPERTERMIA

Introducción

La hipertermia es una causa corriente de alteraciones neurológicas. Es especialmente peligrosa y puede ser incluso letal durante el verano.

Fisiopatología

1. El aumento de la temperatura corporal puede deberse un aporte excesivo de calor, a una eliminación insuficiente del mismo o a ambas cosas.
2. Aporte excesivo de calor.
   a. Ejercicio físico.
   b. Temperatura ambiental elevada.
   c. Aumento del índice metabólico.
   d. Liberación de pirógenos (p. ej., a causa de una infección).
   e. Síndrome maligno por neurolépticos.
3. Eliminación insuficiente del calor.
   a. Vestir con ropa que abriga demasiado.
   b. Aumento de la humedad.
   c. Edad avanzada.
   d. Fármacos anticolinérgicos (p. ej., fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos).
   e. Insuficiencia vegetativa simpática con reducción o ausencia de sudoración causada por:
   1) Aumento de la temperatura corporal.
   2) Sección de la médula espinal por encima de la primera vértebra dorsal.

Clasificación

1. Calambres por el calor: con frecuencia se observan calambres musculares o abdominales asociados al ejercicio físico.
2. El agotamiento por el calor (postración por el calor, lesión térmica por ejercicio) se caracteriza por temperaturas corporales moderadamente elevadas (es decir, entre 39,5 °C y 42 °C) y por un síndrome neurológico caracterizado por cefalea, piloerección, hiperventilación, náuseas, vómitos, marcha inestable y confusión. La transpiración se mantiene normal en los pacientes que sufren agotamiento por el calor, por lo que la piel está húmeda y fría.
3. Golpe de calor.

a. Cuando la temperatura corporal alcanza determinados niveles, los mecanismos del SNC para controlar la eliminación del calor pueden fallar. Si esto ocurre, se produce un aumento adicional muy rápido de la temperatura corporal, que constituye una urgencia médica potencialmente mortal.

b. Los pacientes que sufren un golpe de calor están sudorosos o tienen la piel caliente y seca (porque no hay sudoración) y una temperatura corporal elevada (por encima de 41 °C, que puede llegar a los 43 °C).

c. El nivel de consciencia está alterado, con frecuencia de forma súbita, por lo que los pacientes pueden pasar rápidamente de la confusión o el delírium a un coma profundo, a menudo con convulsiones.

d. Aparece edema cerebral, que puede producir isquemia cerebral generalizada y, finalmente, la muerte cerebral.

e. Otras alteraciones son insuficiencia circulatoria, coagulación intravascular diseminada, deshidratación grave y necrosis hepática. Las alteraciones electrolíticas son habituales, y de ellas las más frecuentes son la alcalosis respiratoria y la hipopotasemia.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece en los pacientes con unos antecedentes y una exploración física compatibles y una temperatura corporal elevada.

Tratamiento

1. Calambres por el calor: el reposo y la restitución de electrólitos v.o. suelen dar resultados adecuados.

2. Agotamiento por el calor.

a. Conviene hospitalizar a los pacientes para tratarlos, porque algunos pueden evolucionar hasta padecer un golpe de calor.

b. El reposo y la rehidratación por vía parenteral suelen ser suficientes para invertir el síndrome.

3. Golpe de calor.

a. Debería comenzarse de inmediato la refrigeración por superficie. El método más eficaz es la refrigeración por evaporación, rociando al paciente desnudo con agua tibia y utilizando un ventilador potente para mantener una corriente de aire sobre su cuerpo. Aunque son métodos menos aconsejables, también puede recurrirse a la inmersión en hielo o agua fría.

b. Conviene administrar fluidos i.v. con precaución, porque es habitual que el paciente tenga una volemia normal pero haya redistribuido los fluidos a los tejidos periféricos y vasodilatados. Con la refrigeración, los fluidos se

redistribuyen y se restaura el gasto cardíaco.

c. Conviene instalar una sonda vesical y controlar estrechamente la diuresis.

d. Puede administrarse isoprenalina mediante infusión constante (1 μg/m) para aumentar el gasto cardíaco.

e. Evitar los fármacos α-adrenérgicos (p. ej., noradrenalina) que producen vasoconstricción y, por tanto, retardan la eliminación del calor.

f. Evitar los fármacos anticolinérgicos (p. ej., atropina), que retardan la restauración de la sudoración.

g. Es posible que sea necesario monitorizar la presión intracraneal con un tornillo subdural cuando el paciente no recupera el conocimiento con rapidez.

h. Tratar el aumento de la presión intracraneal como se explica en el capítulo 1.

i. Las crisis epilépticas pueden tratarse con fenitoína o con otros fármacos antiepilépticos i.v., como se indica en el capítulo 2.

SÍNDROME MALIGNO POR NEUROLÉPTICOS Y SÍNDROME SEROTONINÉRGICO

Introducción

1. El síndrome maligno por neurolépticos se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular y alteración del estado mental.
2. Aparece en pacientes que toman medicamentos neurolépticos o, con escasa frecuencia, en asociación a la interrupción de un tratamiento con levodopa u otros agonistas dopaminérgicos.

Fisiopatología

1. Aunque una mayoría de los casos comunicados han aparecido con la administración de neurolépticos de gran potencia como el haloperidol, los síndromes se han asociado a la práctica totalidad de los fármacos antagonistas de los receptores de la dopamina y los que agotan la dopamina, incluidos los antipsicóticos y los ISRS más nuevos.
2. Ambos pueden aparecer inmediatamente después de la primera dosis del fármaco o en un paciente que los haya tomado durante muchos años. Numerosos casos están relacionados con un aumento rápido de la dosis.
3. Algunas de las complicaciones potencialmente mortales del síndrome maligno por neurolépticos y del síndrome serotoninérgico son insuficiencia respiratoria debida a rigidez muscular e insuficiencia renal debida a mioglobinuria.

Pronóstico

1. Ambos síndromes pueden iniciarse por deshidratación, fiebre o exposición a temperaturas elevadas en pacientes tratados con neurolépticos y con ISRS. Conviene evitar estos factores desencadenantes sobre todo en pacientes que toman fármacos neurolépticos o que agotan la dopamina.
2. La administración de agonistas de la dopamina, entre ellos la carbidopa-levodopa, debería interrumpirse de forma gradual.
3. Si los síndromes se detectan de forma precoz, el pronóstico es excelente. Aunque en la bibliografía relacionada se habla de una mortalidad de hasta el 15% o el 20%, es evidente que con un tratamiento complementario adecuado la mortalidad es muy inferior.
4. Para evitar las recaídas, no debe reanudarse el tratamiento con los fármacos causantes hasta que el síndrome desaparezca por completo. Durante este tiempo, los pacientes pueden necesitar sedación con benzodiazepinas. Cuando los signos clínicos han

remitido, puede reanudarse la administración de estos fármacos con precaución.

5. El síndrome maligno por neurolépticos y el síndrome serotoninérgico no son reacciones alérgicas, y su aparición no contraindica en ningún modo la administración de estos fármacos.

Diagnóstico

1. Este diagnóstico se establece cuando un paciente que se trata con un fármaco neuroléptico manifiesta rigidez e hipertermia.

2. Algunas alteraciones analíticas pueden ser el aumento de la concentración sérica de creatina cinasa, aumento del número de leucocitos y alteraciones en las pruebas de función hepática.

3. El LCR es normal y el EEG muestra un enlentecimiento generalizado.

4. Las observaciones de la tomografía computarizada (TC) y la RM son normales.

Tratamiento

1. Es fundamental interrumpir inmediatamente la administración de todos los medicamentos causantes (incluidos los que se administran como antieméticos) o de los fármacos que agotan la dopamina cuando se detectan los primeros signos. En los casos asociados a la interrupción de un tratamiento con agonistas de la dopamina (p. ej., levodopa, bromocriptina), conviene reanudar el tratamiento con dopaminérgicos y retirarlos de forma más progresiva.

2. El elemento fundamental del tratamiento son las medidas complementarias.

- **a.** Rehidratación y mantenimiento de una diuresis suficiente.
- **b.** Reducir la temperatura corporal con antipiréticos, mantas refrigerantes o baños de agua tibia según sea necesario.
- **c.** Proteger las vías respiratorias mediante intubación endotraqueal cuando sea necesario.
- **d.** En algunos casos, es posible que se precise respiración asistida con parálisis muscular para mantener la ventilación, ante la rigidez muscular extrema.

3. El dantroleno, un relajante muscular de acción directa, suele utilizarse en los casos graves de síndrome maligno por neurolépticos, aunque no se han publicado estudios sistemáticos que documenten sus efectos positivos.

- **a.** La relajación muscular puede facilitar la asistencia del paciente y favorecer la reducción de la temperatura corporal. Además, dado que la rigidez muscular contribuye a la necrosis muscular y a la mioglobinuria, la relajación puede ayudar a evitar la insuficiencia renal.
- **b.** No obstante, es evidente que la rigidez muscular no es la única causa de lesiones musculares en el síndrome maligno por neurolépticos, y que la hipertermia puede

persistir a pesar de la parálisis muscular.

c. Las dosis de dantroleno oscilan entre 1-10 (mg/kg)/día divididos en cuatro dosis y administrados i.v. o a través de una sonda nasogástrica. La toxicidad hepática aparece con dosis que superan los 10 (mg/kg)/día.

4. La bromocriptina, un agonista de la dopamina, también se ha utilizado de forma generalizada y su eficacia es teórica.

a. No se han publicado estudios sistemáticos que demuestren sus efectos positivos en el síndrome maligno por neurolépticos.

b. Las dosis varían entre 2,5-10 mg administrados i.v. o a través de una sonda nasogástrica cada 4-6 h.

Bibliografía

Ayus JC, Krothapalli RK, et al. Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage: a prospective study. *N Engl J Med.* 1987;317:1190–1195.

Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. *N Engl J Med.* 2002;346:1978–1988.

Brust JC. Acute neurologic complications of drug and alcohol abuse. *Neurol Clin.* 1998;16:513–519.

Burn DJ, Bates D. Neurology and the kidney. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65:810–821.

Canfield RL, Henderson CR, Cory-Slechta DA, et al. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 μg per deciliter. *N Engl J Med.* 2003;348:1517–1526.

Perkin GD, Murray-Lyon I. Neurology and the gastrointestinal system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65:291–300.

Samuels MA. The neurology of anaemia. *Pract Neurol.* 2003;3:132–141.

17 INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Tracey A. Cho

MENINGITIS BACTERIANA

Introducción

El uso generalizado de vacunas conjugadas de *Haemophilus influenzae* de tipo b ha reducido de forma radical la incidencia de meningitis bacteriana en niños, pero no ha alterado su incidencia en adultos.

Fisiopatología

1. La anatomía patológica se caracteriza por inflamación de las meninges y de los vasos sanguíneos corticales, con diversos grados de microtrombosis.
2. Es posible pronosticar la etiología probable de la meningitis bacteriana a partir de la edad del paciente y de las manifestaciones clínicas (tabla 17-1).

Pronóstico

1. Pueden aparecer complicaciones tempranas y tardías de meningitis bacteriana.
   a. Tempranas: edema cerebral, hidrocefalia comunicante, vasculitis infecciosa con ictus o crisis epilépticas, trombosis del seno dural, absceso cerebral, absceso o efusión subdural e hipoacusia.
   b. Tardías: retraso en el desarrollo o déficits cognitivos, síntomas neurológicos focales distintos a la hipoacusia o con hipoacusia, y epilepsia.
2. La mortalidad es mayor en la meningitis causada por *Streptococcus pneumoniae* y en pacientes con un nivel deprimido de consciencia.
3. La dexametasona reduce las complicaciones neurológicas en niños con meningitis causada por *H. influenzae* y *S. pneumoniae* y tratados en países desarrollados, no en países en vías de desarrollo. La dexametasona mejora la respuesta neurológica y reduce la mortalidad en adultos con meningitis causada por *S. pneumoniae.* Debería administrarse antes de la primera dosis de antibióticos o junto con ella (v. «Tratamiento», en este apartado).

Diagnóstico

1. Los síntomas son fiebre, rigidez del cuello y alteración del estado mental. Los pacientes muy jóvenes, los muy ancianos y los que presentan inmunodepresión pueden no mostrar síntomas ni signos.
2. Líquido cefalorraquídeo (LCR).
   a. Normalmente muestra pleocitosis neutrófila, hipoglucorraquia e

hiperproteinorraquia (tabla 17-2).

b. La tinción de Gram y los cultivos suelen ser positivos, a no ser que el paciente reciba tratamiento con antibióticos.

c. Las pruebas de aglutinación en látex de LCR pueden detectar antígenos de *S. pneumoniae,* grupos serológicos A, B, C, Y y W135 de *Neisseria meningitidis, H. influenzae* de tipo b y estreptococos del grupo B, pero a menudo son negativos cuando el cultivo de LCR es negativo.

TABLA 17-1 Tratamiento provisional de la meningitis bacteriana

Manifestaciones del paciente	Organismos probables	Antibióticos
<1 mes[a]	Estreptococos del grupo B, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Klebsiella* spp.	Ampicilina más cefotaxima o ampicilina más aminoglucósido
1-23 meses	*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, estreptococos grupo B, *Haemophilus influenzae*, *E. coli*	Vancomicina[b,c] más ceftriaxona[d] o cefotaxima[e]
2-50 años	*N. meningitidis*, *S. pneumoniae*	Vancomicina[b,c] más ceftriaxona[d] o cefotaxima[e]
>50 años	*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *L. monocytogenes*, bacterias aerobias gramnegativas	Vancomicina[b,c] más ampicilina[f] más ceftriaxona[d] o cefotaxima[e]
Inmunidad celular alterada	*L. monocytogenes*, bacterias gramnegativas	Ampicilina[f] más ceftazidima[g]
Traumatismo craneal[h], neurocirugía o derivación	Estafilococos coagulasa positivos o coagulasa negativos, bacterias gramnegativas, *S. pneumoniae*	Vancomicina[b] más cefepima[i] o ceftazidima[g] o meropenem[j]

[a]Las dosis dependen de la edad, el peso y la prematuridad. Se recomienda consultar con un un experto.
[b]Niños: 60 (mg/kg)/día i.v. en dosis divididas cada 6 h. Adultos: 1 g i.v. cada 12 h. Ajustar la dosis para función renal. Seguir concentraciones: concentración plasmática de 10-15 μg/ml.
[c]Algunos expertos añadirían rifampicina si se administrara dexametasona.
[d]Niños: 100 (mg/kg)/día i.v. o i.m. en dosis divididas cada 12 h. Dosis máxima, 2 g/día en niños de 45 kg o menos. Adultos: 2 mg i.v. o i.m. cada 12 h. Dosis máxima: 4 g/día.
[e]Niños: 200 (mg/kg)/día i.v. en dosis divididas cada 6 h. Adultos: 2 g i.v. cada 4-6 h. La dosis máxima en niños y adultos es de 12 g/día.
[f]Niños: 200-400 (mg/kg)/día i.v. en dosis divididas cada 4 h. Adultos: 2 g i.v. cada 4 h. La dosis máxima en niños y adultos es de 12 g/día.
[g]Niños: 150 (mg/kg)/día i.v. en dosis divididas cada 8 h. Adultos: 2 g i.v. cada 8 h. La dosis máxima en niños y adultos es de 6 g/día.
[h]Excepto en fractura basal del cráneo, donde se recomienda vancomicina más ceftriaxona o cefotaxima.
[i]Niños: 150 (mg/kg)/día i.v. en dosis divididas cada 8 h. Adultos: 2 g i.v. cada 8 h.
[j]Niños: 120 (mg/kg)/día i.v. en dosis divididas cada 8 h. Adultos: 2 g i.v. cada 8 h.

d. Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction)* en LCR que amplifican las regiones muy conservadas del gen del ARN bacteriano 16S proporcionan una prueba diagnóstica potencialmente rápida, pero aún no están clínicamente disponibles.

3. Los cultivos sanguíneos son positivos en un porcentaje que oscila entre el 30% y el 80% de los casos y pueden ser positivos cuando el cultivo de LCR es negativo.

4. En los siguientes contextos debería considerarse la posibilidad de realizar estudios de diagnóstico por la imagen del sistema nervioso antes que una punción lumbar:

a. En pacientes de 60 años o más.
b. Cuando hay un nivel de consciencia deprimido.
c. Con signos neurológicos focales.
d. Con papiledema.
e. En pacientes con inmunodepresión.

5. Abordaje diagnóstico de la meningitis bacteriana:

a. Realizar una rápida exploración física general y neurológica en busca de posible infección, enfermedad subyacente y contraindicaciones a la punción lumbar.
b. Realizar cultivos sanguíneos.

TABLA 17-2 **Observaciones en el líquido cefalorraquídeo en la meningitis vírica y bacteriana**

Parámetro del líquido cefalorraquídeo	Tipo de meningitis		
	Bacteriana	Bacteriana parcialmente tratada	Vírica
Número de leucocitos	>2 000/µl, >60 % polimorfonucleares (neutrófilos)	>2 000/µl, >60 % polimorfonucleares (neutrófilos)	<1 000/µl, polimorfonucleares (neutrófilos) en 10 %
Glucosa	<40 mg/dl	<40 mg/dl	>40 mg/dl
Proteínas	>200 mg/dl	>200 mg/dl	<100 mg/dl
Tinción de Gram positiva	80 %	60 %	No
Cultivo positivo	>90 %	65 %	No

c. Realizar un estudio de neuroimagen si está indicado. Antes de realizar la neuroimagen debería administrarse un tratamiento provisional con antibióticos. Si está indicado, debería administrarse dexametasona antes de la primera dosis de antibióticos o con la misma.
d. Punción lumbar: si el paciente empeora o si se prevé un retraso en la punción lumbar, administrar, del mismo modo, un tratamiento provisional con antibióticos y, si está indicado, dexametasona antes o con la primera dosis de los mismos. Deberían realizarse todos los esfuerzos posibles para obtener LCR a las 2 h o 3 h de haber administrado los antibióticos.
e. Tratamiento: basarlo en las observaciones de la tinción de Gram del LCR si el paciente es neurológicamente normal, está clínicamente estable y no ha recibido antibióticos por vía oral (v.o.) o intravenosa (i.v.). En caso contrario, administrar un tratamiento provisional tan pronto como se haya finalizado la punción lumbar (v. «Tratamiento», en este apartado).

Tratamiento

1. Los tratamientos provisionales se basan en la edad, el contexto clínico y las

modalidades locales de sensibilidad a antibióticos (tabla 17-1). En Estados Unidos, un 25% de las cepas no son sensibles a penicilina.

2. Una vez que se dispone de la información del LCR o la sangre, adaptar las pautas de administración de antibióticos para cubrir organismos específicos (tabla 17-3).

3. Cuando las etiologías posibles para meningitis son *H. influenzae* o *S. pneumoniae* en niños, o *S. pneumoniae* en adultos, administrar 0,15 mg/kg de dexametasona i.v. cada 6 h durante un período de 2-4 días en niños y 10 mg cada 6 h durante 4 días en adultos. La dexametasona debería administrarse antes de la primera dosis de antibióticos o junto con la misma.

4. Los pacientes con meningitis causada por *H. influenzae* y *N. meningitidis* deberían mantenerse en aislamiento respiratorio durante las primeras 24 h de tratamiento con antibióticos.

5. Profilaxis.

a. Según la American Academy of Pediatrics, *Libro Rojo 2000: Informe del Comité de Enfermedades Infecciosas,* está indicada profilaxis para *H. influenzae* en:

1) Todos los miembros de la casa (excepto las mujeres embarazadas) si entre ellos hay un niño que haya estado en contacto con un caso inicial, y

a) Si el niño que ha estado en contacto tiene menos de 48 meses y no está totalmente inmunizado frente a *H. influenzae*.

b) Si el niño que ha estado en contacto tiene inmunodepresión, independientemente de su estado de inmunización.

TABLA 17-3 Tratamiento específico de la meningitis bacteriana

Organismo	Duración del tratamiento (días)	Comentarios
Haemophilus influenzae	7	Es habitual que no responda a ampicilina
Neisseria meningitidis	7	Si el organismo es sensible, se recomienda una dosis alta de penicilina i.v.; la significancia clínica es dudosa
Streptococcus pneumoniae	10-14	Aumenta la no sensibilidad a penicilina. Si es sensible a penicilina, ceftriaxona o cefotaxima, interrumpir el tratamiento provisional con vancomicina. En caso de que no responda a cefalosporina, administrar ceftriaxona o cefotaxima más vancomicina y analizar el LCR a las 36-48 h. En caso de sensibilidad a rifampicina, añadir rifampicina si se observa deterioro clínico, infección persistente del LCR o CIM sorprendentemente alta frente a ceftriaxona o cefotaxima. Considerar la posibilidad de añadir rifampicina al tratamiento provisional si se utiliza dexametasona, ya que ésta puede reducir la penetración de los antibióticos en el LCR
Listeria monocytogenes	≥21	Administrar ampicilina o penicilina más gentamicina en el caso de infecciones graves. Administrar trimetoprima + sulfametoxazol en caso de alergia a la penicilina

CIM, concentración inhibitoria mínima; LCR, líquido cefalorraquídeo.

c) Si el niño que ha estado en contacto tiene menos de 12 meses. Que ha estado en contacto significa que se trata de una persona que vive con un caso inicial o que ha pasado 4 h o más con un caso inicial durante 5 o más de los 7 días anteriores al ingreso del caso inicial.

2) El caso inicial en caso de no haber recibido cefotaxima o ceftriaxona.

3) Los niños de guarderías y centros de atención infantil que han estado en contacto con un caso inicial, independientemente de la edad, cuando han tenido lugar dos o más casos de enfermedad invasora en un período de 60 días.

b. Lo ideal sería administrar la profilaxis para *H. influenzae* con rifampicina dentro del período de 7 días del contacto. En lactantes de menos de 1 mes, la dosis es de 10 (mg/kg)/día v.o. durante 4 días. En los de más de 1 mes, la dosis es de 20 (mg/kg)/ día (máximo, 600 mg) v.o. durante 4 días.

c. Según el *Libro rojo 2000 de* la American Academy of Pediatrics, la profilaxis ante *N. menigitidis* se indica en:

1) Personas de la casa que han estado en contacto.

2) Personas que comen o duermen en el mismo lugar que el paciente inicial.

3) Personas que han mantenido un contacto estrecho con el paciente inicial, que han compartido el cepillo de dientes o han comido con los mismos cubiertos o se han besado dentro del período de 7 días anterior al inicio de la enfermedad.

4) Contacto en la guardería o centro de atención infantil durante el período de 7 días anterior al inicio de la enfermedad.

5) Personal de atención sanitaria en contacto directo con secreciones orales de un paciente inicial, como a través de una reanimación boca a boca, una intubación endotraqueal o una succión sin protección realizadas en los 7 días antes del inicio de la enfermedad.

TABLA 17-4 **Tratamientos profilácticos para *Neisseria meningitidis***

Fármaco	Dosis en función de la edad	
Rifampicina[a]	≤1 mes: 5 mg/kg v.o. cada 12 h durante 2 días	>1 mes: 10 mg/kg (máx. 600 mg) v.o. cada 12 h durante 2 días
Ceftriaxona	≤12 años: 125 mg i.m., 1 dosis	>12 años: 250 mg i.m., 1 dosis
Ciprofloxacino[b]	≤18 años: no se recomienda	≥18 años: 500 mg v.o., 1 dosis

[a]No administrar durante el embarazo; administrar con precaución en mujeres que toman anticonceptivos.
[b]No administrar durante el embarazo o la lactancia.

6) Pasajeros que se han sentado al lado del paciente inicial en un vuelo que ha durado más de 8 h.

7) El caso inicial si no ha recibido cefotaxima o ceftriaxona.

d. La profilaxis para *N. meninigitidis* debería administrarse dentro del período de 24 h posterior al diagnóstico del caso inicial (tabla 17-4).

MENINGITIS TUBERCULOSA

Introducción

La meningitis tuberculosa es la forma más corriente de infección del sistema nervioso por parte de *Mycobacterium tuberculosis*.

Fisiopatología

1. La meningitis tuberculosa puede ser simultánea a la primoinfección. Esto es lo que suele pasar en niños.
2. También puede deberse a la reactivación de una infección anterior. Durante la primoinfección, varios organismos pueden difundirse por el cerebro y las meninges. Estos focos de infección pueden convertirse en lesiones caseosas más grandes o en «focos abundantes». Cuando una lesión meníngea se rompe en el espacio del LCR, se produce meningitis.
3. La fibrosis del exudado meníngeo basal puede causar hidrocefalia comunicante. La participación del sistema ventricular puede causar oclusión del acueducto cerebral e hidrocefalia no comunicante. La hidrocefalia es más habitual en niños que en adultos.
4. Puede producirse vasculitis de los vasos sanguíneos que se extienden a través del exudado meníngeo causante de la oclusión y el ictus. El ictus es más habitual en la distribución de la arteria cerebral media.

Pronóstico

1. La mortalidad total en la meningitis tuberculosa es de un 30%.
   a. La mortalidad mayor en los individuos con una puntuación baja en la Escala de coma de Glasgow o en una fase más avanzada en la Escala del Medical Research Council (MRC) al llegar a la consulta (tabla 17-5).
   b. La mortalidad también es mayor en los pacientes en quienes el tratamiento se ha retrasado o interrumpido.
2. Las secuelas neurológicas son hemiparesia o hemiplejía, paraplejía, pérdida visual o hipoacusia, y alteraciones cognitivas.
   a. Las secuelas neurológicas también son mayores en los pacientes con una puntuación baja en la Escala de coma de Glasgow o en una fase más avanzada de la Escala del MRC al llegar a la consulta.

TABLA 17-5 **Respuesta de la meningitis tuberculosa según la fase de la Escala del Medical Research Council al llegar a la consulta**

Fase	Características clínicas	Mortalidad	Secuelas neurológicas
I	Signos meníngeos pero estado mental normal y ausencia de signos neurológicos focales	< 10%	Mínimas
II	Confusión o coma con hemiplejía o paraplejía	20-30%	40%
III	Estupor o coma con hemiplejía o paraplejía	60-70%	Frecuentes

b. Las secuelas neurológicas también son mayores en quienes acuden a la consulta con síntomas neurológicos focales (tabla 17-5).

3. La hidrocefalia puede requerir drenaje ventricular externo o una derivación permanente.

Diagnóstico

1. Síntomas y signos.

a. Tempranos: febrícula, cefalea, malestar general y náuseas.

b. Posteriores: cefalea intensa, rigidez de nuca, parálisis de los pares craneales (habitualmente el VI par craneal), vómitos, somnolencia, convulsiones, alteración del estado mental.

c. Tardíos: coma, disfunción del tronco encefálico.

2. Comparados con los pacientes con meningitis bacteriana, los pacientes con meningitis tuberculosa habitualmente llevan más tiempo enfermos, es más probable que sufran parálisis de los pares craneales y menos probable que tengan un número elevado de leucocitos periféricos.

3. Es habitual observar anomalías en las pruebas diagnósticas por la imagen del sistema nervioso: hidrocefalia, realce meníngeo, lesiones tumorales (tuberculomas, abscesos tuberculosos) e infartos. Todos los pacientes en quienes se sospecha meningitis tuberculosa deberían someterse a un diagnóstico por la imagen del sistema nervioso, lo mejor sería antes de la punción lumbar.

4. Líquido cefalorraquídeo.

a. Análisis convencional.

1) El número de leucocitos es de 100 µl a 500 µl, habitualmente con predominio de linfocitos. Cuando hay leucocitos polimorfonucleares, su presencia es inferior al 50%.

2) Las proteínas oscilan entre 100 mg/dl y 500 mg/dl.

3) La glucosa es inferior a 45 mg/dl.

b. El frotis de bacilo resistente al ácido del LCR es positivo en una cuarta parte de los casos.

c. El cultivo de LCR es positivo en una tercera parte de los casos. Un gran volumen de LCR y varios cultivos (hasta cuatro) aumentan el resultado.

d. La PCR del LCR es específica y mucho más rápida, pero es poco sensible en comparación con el cultivo.

5. Se observan alteraciones en la radiografía de tórax (infiltrado o complejo de Gohn) en la mayor parte de los niños y en aproximadamente la mitad de los adultos.

6. La prueba cutánea de tuberculina con derivado proteico purificado (PPD, *purified protein derivative)* es positiva en un porcentaje que oscila entre el 50% y el 80%. Si la prueba inicial es negativa, repetir la prueba al cabo de 5 o 7 días (prueba en dos fases).

7. Es habitual observar hiponatremia causada por el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (vasopresina) o por pérdida de sal de origen cerebral.

8. Los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) corren un mayor riesgo de sufrir tuberculosis. No obstante, los signos y datos de laboratorio relativos a meningitis tuberculosa generalmente no difieren entre los pacientes portadores y no portadores del VIH, aunque es menos probable que la prueba con PPD sea positiva. El ensayo de liberación de interferón γ puede ser positivo en algunos pacientes con tuberculosis latente y prueba con PPD negativa debido a la anergia.

9. Puesto que el frotis y el cultivo de LCR no son sensibles, el diagnóstico es a menudo provisional y se basa en signos compatibles: el conjunto de características del LCR, el riesgo de tuberculosis o la identificación de infección tuberculosa en otro sitio, como el tórax o el íleon.

Tratamiento

1. Deberían hacerse todos los esfuerzos posibles para aislar el organismo y permitir que puedan determinarse las sensibilidades farmacológicas (tabla 17-6). Esto puede suponer realizar múltiples cultivos de LCR y de otros sitios distintos del SNC.

2. Es importante que el tratamiento sea inmediato.

3. No es habitual que la meningitis tuberculosa no responda a los fármacos. Esta resistencia o ausencia de respuesta es más probable en pacientes que no cumplen el tratamiento con antituberculosos o en los que proceden de zonas geográficas con un predominio elevado de resistencia. En este caso, es conveniente añadir al tratamiento (que se indica en la tabla 17-6) otros dos fármacos a los que el organismo sea probablemente sensible. Se recomienda la interconsulta con un especialista en enfermedades infecciosas.

4. Los esteroides mejoran la respuesta en niños y adultos. Una dosis razonable en niños es de 2-4 (mg/kg)/día de prednisona v.o. durante 1 mes, seguido de una disminución progresiva y lenta de la dosis. La dosis recomendada en adultos es de 0,4 (mg/kg)/día de dexametasona i.v. durante 1 semana, que se reduce gradualmente en 0,1 (mg/kg)/día cada semana hasta llegar a los 0,1 (mg/kg)/día, y a continuación 4 mg diarios de dexametasona v.o. durante 1 semana, que se reducen paulatinamente en 1

mg diario cada semana.

TABLA 17-6 Tratamiento de la meningitis tuberculosa

Fármaco	Dosis	Comentarios
Isoniazida	Adulto: 300 mg/día v.o. Niño: 10-20 (mg/kg)/día (máx. 300 mg/día) Tratar durante 9 meses o durante 6 meses tras constatar que los cultivos han sido constantemente negativos, con el tratamiento que sea más largo	Añadir piridoxina para evitar la neuropatía periférica. Controlar si hay toxicidad hepática
	Más	
Rifampicina	Adulto: 600 mg/día v.o. Niño: 10-20 (mg/kg)/día (máx. 600 mg/día) Tratar durante 9 meses, o durante 6 meses tras constatar que los cultivos han sido constantemente negativos, con el tratamiento que sea más largo	Controlar si hay toxicidad hepática La rifampicina interacciona con inhibidores de la proteasa del VIH y con inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa Sustituir con rifabutina tras interconsulta con un experto en enfermedades infecciosas
	Más	
Pirazinamida	15-30 (mg/kg)/día v.o. (máx. 2 g en niños y adultos) Administrar durante los 2 primeros meses del tratamiento, después interrumpir	Controlar si hay toxicidad hepática
	Más	
Etambutol	15-25 (mg/kg)/día v.o. (máx. 2,5 g en niños y adultos) Administrar durante los 2 primeros meses del tratamiento, después interrumpir	Controlar si hay neuropatía óptica

5. Respuesta paradójica: aparición de pleocitosis polimorfonuclear del LCR o de tuberculomas cerebrales al inicio del tratamiento, lo que no significa que el tratamiento no sea satisfactorio.

MENINGITIS FÚNGICA

Introducción

Los hongos pueden causar meningitis subaguda que a menudo es clínicamente indistinguible de la meningitis tuberculosa.

Fisiopatología

1. La meningitis fúngica es poco habitual en personas sanas y más habitual en las que padecen otras enfermedades o una inmunodeficiencia.
2. La meningitis fúngica es más corriente en adultos que en niños.
3. Habitualmente (no siempre) es concurrente a enfermedad en otras partes del organismo, en particular los pulmones, la piel, los huesos, el hígado, el bazo y la próstata.
4. Las etiologías más frecuentes son *Cryptococcus neoformans, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum* y *Blastomyces dermatitidis*. Los tres últimos son endémicos de zonas geográficas concretas. Puesto que la meningitis puede ser una manifestación de la reactivación, la enfermedad puede aparecer en individuos que no viven en estas zonas endémicas pero que las han visitado o han vivido en ellas con anterioridad.
   a. *C. immitis:* centro de California, sur de Arizona, sur de Nuevo México, oeste de Tejas, norte de México, partes de América Central y del Sur.
   b. *H. capsulatum:* Ohio y valles del Misisipí, partes de América Central y del Sur, Caribe.
   c. *B. dermatitidis:* estados del sureste y centro sur que lindan con los ríos Misisipí y Ohio, estados del medio oeste y provincias canadienses que lindan con Los Grandes Lagos, y una parte de Nueva York y Canadá adyacentes al río St. Lawrence.
5. Al igual que con la meningitis tuberculosa, puede aparecer hidrocefalia comunicante y no comunicante.

Pronóstico

1. Aunque la mayoría de los pacientes con meningitis criptocócica responden al tratamiento (con una mortalidad inmediata del 5%), entre el 25% y el 50% de aquellos con meningitis causada por *C. immitis, H. capsulatum* y *B. dermatitidis* fallecen, respectivamente.
2. La peor respuesta se observa en pacientes con inmunodepresión.

3. En la meningitis criptocócica, un estado mental alterado cuando el paciente acude a la consulta, un número reducido de leucocitos en el LCR y un valor cuantitativo alto de antígenos en el LCR constituyen factores de mal pronóstico en individuos infectados y no infectados por el VIH.

Diagnóstico

1. Los signos y síntomas suelen aparecer a lo largo de 1 o 2 semanas y son febrícula, cefalea, rigidez de nuca, malestar general y alteraciones del estado mental.
2. En la meningitis por *Coccidioides* pueden observarse eosinófilos.
3. Las alteraciones en las pruebas de imagen del sistema nervioso son hidrocefalia, realce meníngeo y, en ocasiones, infartos. Todos los pacientes en quienes se sospecha meningitis fúngica deberían someterse a pruebas de imagen del sistema nervioso, idealmente antes de la punción lumbar.
4. Líquido cefalorraquídeo.
   a. Análisis convencional:
   1) El número de leucocitos oscila entre 20/µl y 1 000/µl, con predominio de linfocitos, pero puede haber leucocitos polimorfonucleares.
   2) Las proteínas oscilan entre 50 mg/dl y 1 000 mg/dl.
   3) La glucosa es inferior a 40 mg/dl.
   b. Excepto en el caso de meningitis criptocócica, los cultivos suelen ser negativos.
   c. Pruebas de antígenos y anticuerpos:
   1) Excepto en la prueba relativa a antígenos criptocócicos, las pruebas de antígenos y anticuerpos son específicas pero menos sensibles.
   2) La detección de anticuerpos contra *C. immitis, H. capsulatum* y *B. dermatitidis* en el LCR corrobora el diagnóstico.
   3) La detección de antígeno de *C. neoformans* y *H. capsulatum* en LCR corrobora el diagnóstico.
   4) La detección de anticuerpo contra *C. immitis, H. capsulatum* y *B. dermatitidis* en suero corrobora el diagnóstico de infección sistémica. En casi todos los pacientes con meningitis se detecta antígeno de *C. neoformans* en suero.
   5) La detección de antígeno de *H. capsulatum* en orina corrobora el diagnóstico.
5. El diagnóstico es a menudo provisional y se basa en los signos compatibles, el conjunto de características del LCR, el anticuerpo detectable en suero y la confirmación de infección fúngica en otro sitio.
6. En algunos casos, el diagnóstico sólo puede establecerse mediante cultivo de biopsia cerebral.

Tratamiento

1. Antifúngicos (tabla 17-7).

a. El tratamiento satisfactorio de la mayor parte de las meningitis fúngicas requiere inducción seguida de tratamiento de mantenimiento.

TABLA 17-7 Tratamiento de la meningitis fúngica en adultos

Organismo	Tratamiento de inducción	Tratamiento de mantenimiento
Cryptococcus neoformans en pacientes no infectados con el VIH	0,7 (mg/kg)/día de anfotericina B i.v. más 100 (mg/kg)/día de flucitosina v.o. divididos en 4 dosis durante 6-10 semanas	Algunos expertos recomiendan 200 mg/día de fluconazol v.o. durante 6-12 meses
C. neoformans en pacientes infectados con el VIH	0,7 (mg/kg)/día de anfotericina B i.v. más 100 (mg/kg)/día de flucitosina v.o. divididos en 4 dosis durante 2 semanas seguido de 400 mg/día de fluconazol v.o. hasta completar una tanda de 10 semanas	A las 10 semanas, confirmar que el LCR es estéril. Reducir el fluconazol hasta 200 mg/día v.o. durante toda la vida o hasta que el número de linfocitos T $CD4^+$ en sangre periférica sea ≥200/μl durante >6 meses
Coccidioides immitis	400 mg/día de fluconazol v.o.	Continuar toda la vida
Histoplasma capsulatum	5,0 (mg/kg)/día de anfotericina B liposómica i.v. hasta completar una tanda de 175 mg/kg a lo largo de 4-6 semanas	200 mg de itraconazol v.o. 2 veces/día durante 1 año y hasta la normalización del LCR, durante toda la vida si el paciente está infectado con el VIH
Blastomyces dermatiditis	5,0 (mg/kg)/día de anfotericina B liposómica i.v. durante 4-6 semanas	800 mg/día de fluconazol v.o. durante 1 año y hasta la normalización del LCR, durante toda la vida si el paciente está infectado con el VIH

LCR, líquido cefalorraquídeo; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

b. Hacer un seguimiento cuidadoso de la función renal, del potasio en suero y de las características hematológicas en pacientes tratados con anfotericina B.

c. Hacer el seguimiento de la función renal, de las características hematológicas y de la concentración de fármaco en pacientes tratados con flucitosina. La concentración sérica máxima de fármaco debería oscilar entre 30-80 μg/ml y ser siempre inferior a 100 μg/ml.

2. Una presión intracraneal (PIC) elevada es siempre una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes infectados por el VIH y con meningitis criptocócica. Tratar con repetidas punciones lumbares eliminando suficiente LCR para obtener una presión normal. Si esta estrategia no funciona, está indicado un drenaje lumbar o una derivación ventriculoperitoneal.

3. La hidrocefalia puede requerir derivación ventriculoperitoneal.

MENINGITIS VÍRICA

Introducción

La meningitis vírica es una de las causas de meningitis de cultivo negativo (tabla 17-8). Es más corriente que todas las demás etiologías de meningitis combinadas.

TABLA 17-8 Causas de meningitis «aséptica» o de cultivo negativo

Víricas	Bacterianas
Herpesvirus: VHS-1 y VHS-2, citomegalovirus, herpes de la varicela-zóster, VEB, VVH 6	Meningitis bacteriana parcialmente tratada
VIH	Fiebre exantemática
Enterovirus: ecovirus, enterovirus numerados, virus de Coxsackie A y B, virus de la poliomelitis	Espiroquetas: leptospirosis, sífilis, borreliosis de Lyme
Parotiditis	*Brucella* spp.
Virus de la coriomeningitis linfocítica	*Mycoplasma* spp.
Arbovirus	*Mycobacterium tuberculosis*
Flavivirus: *virus del Nilo Occidental*, virus de la encefalitis de St. Louis	*Nocardia* spp.
Grupo de California: virus de la encefalitis de La Crosse, virus Jamestown Canyon, virus Snowshoe hare	*Chlamydia pneumoniae*
Virus de la gripe	Endocarditis
Adenovirus	No infecciosas
	Autoinmunitarias: síndrome de Behçet, sarcoidosis, vasculitis, lupus, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
	Meningitis neoplásica: linfoma no hodgkiniano, leucemia, tumores sólidos
	Meningitis inducida por fármacos: AINE, trimetoprima + sulfametoxazol, azatioprina
	Meningitis química: quiste epidermoide, craneofaringioma

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; VEB, virus de Epstein-Barr; VHH, virus del herpes humano; VHS-1, virus del herpes simple de tipo 1; VHS-2, virus del herpes simple de tipo 2; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Fisiopatología

1. En Estados Unidos los enterovirus son responsables de entre el 85% y el 95% de los casos de meningitis vírica. La meningitis enterovírica es más habitual en verano y otoño, pero puede aparecer a lo largo de todo el año en los climas templados.
   a. El 80% de los casos de meningitis enterovírica aparece en niños pequeños.
   b. Los pacientes con hipogammaglobulinemia corren el riesgo de sufrir meningitis enterovírica crónica y meningoencefalitis.

2. El virus del herpes simple de tipo 2 (VHS-2), y con menor frecuencia el VHS-1,

pueden causar una meningitis autolimitante aguda.

a. La meningitis vírica es corriente en mujeres jóvenes.

b. Hasta una cuarta parte de los pacientes sufren episodios recurrentes de meningitis, que en algunos casos aparecerán en ausencia de afectación cutánea o mucosa.

Pronóstico

1. La mayor parte de los casos de meningitis vírica se resuelven en 2-5 días y no dejan secuelas.

2. Puede observarse aumento de la PIC en la fase aguda.

3. Los neonatos y los pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia pueden sufrir una infección enterovírica que puede ser mortal.

Diagnóstico

1. Líquido cefalorraquídeo.

a. Las alteraciones son más leves en la meningitis vírica que en la meningitis bacteriana (v. tabla 17-2).

b. El patrón habitual es pleocitosis linfocítica con una cifra de leucocitos que oscila entre 10/µl y 1000/µl, aunque pueden observarse neutrófilos en las primeras 6 h y 24 h de la enfermedad. La glucemia suele ser normal y la concentración de proteínas puede ser normal o estar algo elevada, y alcanzar a veces entre 100 mg/dl y 200 mg/dl.

c. Los cultivos víricos de LCR pueden ser positivos en un porcentaje que oscila entre el 40% y el 70% de los casos si se recogen al inicio de la enfermedad. Los enterovirus en particular pueden cultivarse a partir de LCR acelular.

d. La PCR es sensible y específica para el diagnóstico de meningitis causada por enterovirus, herpesvirus y algunos arbovirus.

e. La identificación de inmunoglobulina M (IgM) contra un virus específico en el LCR es diagnóstica.

2. La identificación de IgM sérica en una única muestra o un aumento en cuatro veces de la concentración de inmunoglobulina G (IgG) en muestras séricas emparejadas recogidas con una separación de 4 semanas es diagnóstica. Este enfoque no es aplicable a los enterovirus a no ser que se conozca el serotipo específico.

3. El cultivo de esputo o de heces sirve para identificar infección por enterovirus, aunque dado que los enterovirus pueden propagarse durante varias semanas tras la infección, se requiere confirmación serológica para demostrar que el virus aislado es la causa de la meningitis.

Tratamiento

1. En la mayoría de los casos sólo se requiere atención complementaria, además de analgésicos.
2. El pleconaril es un nuevo fármaco antivírico eficaz contra los enterovirus. No ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA), pero por motivos humanitarios está disponible para administrarlo en caso de infecciones enterovíricas potencialmente mortales.
3. La inmunoglobulina por vía intravenosa o intratecal tiene un uso terapéutico o profiláctico en neonatos y en pacientes con deficiencias de anticuerpos, aunque no se ha demostrado su eficacia.
4. Se desconocen las ventajas de antivíricos como el aciclovir para tratar o prevenir la meningitis por VHS.
5. El aumento sintomático de la PIC responde a una punción lumbar con eliminación del suficiente LCR como para alcanzar una presión de cierre normal.

ABSCESO CEREBRAL BACTERIANO

Fisiopatología

1. El absceso cerebral comienza como una zona localizada de cerebritis que evoluciona hasta convertirse en una infección encapsulada a lo largo de unas 2 semanas. En el contexto de la inmunodepresión concurrente, la formación de la cápsula puede ser peor o más lenta.

2. El absceso cerebral puede ser consecuencia de la difusión contigua de infección, de alteración dural o de difusión hematógena (tabla 17-9). En entre un 20% y un 30% de los pacientes se desconoce el origen.

3. La mayor parte de abscesos cerebrales son polimicrobianos. La etiología del absceso en pacientes con inmunodepresión también incluye especies de *Toxoplasma, Nocardia, Listeria* y *Aspergillus*.

Pronóstico

1. La mortalidad oscila entre el 15% y el 20%.

- **a.** El pronóstico es peor en pacientes con un estado mental considerablemente deprimido.
- **b.** La rotura del absceso en el sistema ventricular tiene una mortalidad superior al 80% y es más corriente cuando se retrasa el diagnóstico.

TABLA 17-9 **Localización, etiología y tratamiento provisional probables del absceso cerebral según los factores de riesgo y el origen de la infección**

Factor de riesgo u origen	Localización probable	Organismos probables	Tratamiento provisional[a]
Sinusitis paranasal, dientes	Lóbulo frontal	Estreptococos aerobios y anaerobios; otros anaerobios; *Staphylococcus aureus*, bacterias gramnegativas	Vancomicina, metronidazol[b] y una cefalosporina[c] de tercera generación
Otitis media, mastoiditis	Lóbulo temporal, cerebelo	Estreptococos aerobios y anaerobios; otros anaerobios, bacteria gramnegativas	Metronidazol[b] y una cefalosporina[c] de tercera generación
Traumatismo penetrante (postoperatorio)	Asociada al lugar de la herida o la cirugía	*S. aureus*, *Staphylococcus* sp. coagulasa negativos, bacterias gramnegativas, *Clostridium* spp.	Vancomicina y una cefalosporina[c] de tercera generación
Hematógeno; enfermedad cardíaca congénita, enfermedad pulmonar	Distribución arterial cerebral media	*Streptococcus* spp., a menudo con otros organismos, dependiendo del sitio de la primoinfección	Depende del origen, el metronidazol[b] y una cefalosporina[c] de tercera generación constituyen un inicio razonable

[a]Véase tabla 17-1 para las dosis.
[b]Niños: 30 (mg/kg)/día i.v. en dosis divididas cada 6-8 h. Adultos: 500 mg i.v. cada 6 h.
[c]Ceftriaxona, cefotaxima o ceftazidima (v. tabla 17-1 para las dosis).

2. Un 60% de los supervivientes no presenta déficits neurológicos o, si los presenta, son leves. Del resto, aproximadamente dos terceras partes presentarán alteración neurológica moderada y una tercera parte, grave.

Diagnóstico

1. La cefalea es el síntoma más corriente. Se observan alteraciones neurológicas focales en una proporción de entre un tercio y la mitad de los pacientes. La fiebre es menos habitual y es posible que más del 50% de los pacientes no la presente.
2. La punción lumbar casi nunca es útil y normalmente está contraindicada.
3. La tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM) muestran realce de las lesiones en anillo con densidad central baja y edema circundante. Puede haber aumento de la señal en la RM potenciada en difusión.
4. El diagnóstico bacteriológico depende del cultivo del material del absceso.
5. Los cultivos sanguíneos casi nunca son útiles, pero merece la pena recoger la muestra para los cultivos antes de administrar antibióticos.

Tratamiento

1. Control de la PIC elevada.
2. La administración de esteroides es controvertida porque pueden reducir la penetración

de los antibióticos en la zona de la infección. Una tanda corta de corticoesteroides en dosis elevadas es razonable en caso de edema cerebral considerable.

3. La aspiración o escisión reduce la PIC y proporciona un diagnóstico microbiológico. El tratamiento con antibióticos puede retrasarse en pacientes clínicamente estables si la aspiración puede hacerse de inmediato.

4. Tras el drenaje quirúrgico, generalmente se administran antibióticos por vía parenteral durante 6-8 semanas; a continuación está indicado tratamiento por v.o. durante 2-3 meses.

5. El tratamiento farmacológico por sí solo en general es insuficiente, pero puede considerarse en los casos de abscesos de menos de 2 cm de diámetro, en la cerebritis sin formación de cápsula o en varias lesiones quirúrgicamente inaccesibles. La duración del tratamiento con antibióticos en general es mayor en pacientes que no se someten a una intervención quirúrgica.

6. Las convulsiones son frecuentes; considerar la posibilidad de administrar de forma preventiva fármacos antiepilépticos.

EMPIEMA SUBDURAL CRANEAL

Introducción

Antes el empiema subdural era más habitual en niños con meningitis bacteriana, pero ahora es poco frecuente porque la incidencia de meningitis infantil ha disminuido.

Fisiopatología

1. Actualmente el empiema subdural aparece más habitualmente como consecuencia de una infección del seno frontal. Es más corriente en hombres jóvenes.
2. Las venas que drenan el seno frontal carecen de válvulas y drenan en el espacio subdural, de modo que ofrecen un acceso directo de bacterias o coágulo infectado.
3. El empiema subdural también puede ser consecuencia de una otitis media, un traumatismo directo o una difusión hematógena. Pueden preverse los organismos bacterianos probables a partir del contexto clínico (tabla 17-10).
4. Dada la anatomía del espacio subdural, la infección afecta más habitualmente a los dos hemisferios y con menor frecuencia a la fosa posterior.

Pronóstico

1. La mortalidad es de un 10% y está asociada a la edad avanzada y a un nivel deprimido de consciencia cuando el paciente acude a la consulta.

TABLA 17-10 **Etiología y tratamiento provisional probables del empiema subdural según los factores de riesgo y el origen de la infección**

Factor de riesgo	Organismos probables	Tratamiento provisional[a]
Sinusitis frontal	Estreptococos aerobios y anaerobios; otros anaerobios; *Staphylococcus aureus*, bacterias gramnegativas	Vancomicina, metronidazol y una cefalosporina de tercera generación
Otitis media	Estreptococos aerobios y anaerobios; otros anaerobios, bacterias gramnegativas	Metronidazol y una cefalosporina de tercera generación
Traumatismo penetrante (postoperatorio)	*S. aureus*, estafilococos coagulasa negativos, bacterias gramnegativas, *Clostridium* sp.	Vancomicina y una cefalosporina de tercera generación
Hematógeno	Depende del lugar de la primoinfección	Según el origen, el metronidazol y una cefalosporina de tercera generación son un inicio razonable

[a]Véanse tablas 17-1 y 17-9 para las dosis.

2. Entre las complicaciones destacan empiema subdural, osteomielitis, tromboflebitis de la vena cortical o el seno dural, cerebritis o absceso cerebral, y edema e infarto

cerebral.

3. Se observa epilepsia y secuelas neurológicas focales en un porcentaje que oscila entre el 10% y el 44% de los supervivientes.

Diagnóstico

1. Los síntomas son fiebre, cefalea, rigidez de nuca, convulsiones y signos neurológicos focales.
2. El empiema subdural se asemeja a la meningitis bacteriana.
3. La punción lumbar está contraindicada dado el elevado riesgo de hernia.
4. Puede observarse inflamación de la frente causada por absceso subgaleal (tumor turgente de Pott) además de sinusitis frontal, aunque es posible que no haya síntomas ni signos de sinusitis.
5. La RM realzada con contraste es la prueba de imagen preferida y muestra acumulación de líquido subdural o baja densidad con realce del borde. Es posible que el edema cerebral no sea evidente. Los signos pueden ser sutiles.
6. El diagnóstico bacteriológico depende del cultivo del material del absceso.

Tratamiento

1. Se requiere drenaje quirúrgico.
2. Si hay infección del seno, convendría drenarlo y eliminar el hueso infectado.
3. Generalmente se administran antibióticos i.v. durante un período de 3-6 semanas, y a continuación se administra un tratamiento oral de al menos 3 semanas (tabla 17-10).
4. Las convulsiones son frecuentes y deberían administrarse anticonvulsivos preventivos.

ABSCESO EPIDURAL CRANEAL

Introducción

El absceso epidural craneal se forma en el posible espacio entre la duramadre y la tabla interna del cráneo. Es menos corriente que el empiema subdural y comparte factores de riesgo similares.

Fisiopatología

1. El absceso epidural craneal habitualmente surge de un seno o tiene un origen otógeno. A menudo se asocia a osteomielitis del cráneo.
2. Los organismos bacterianos probables son los mismos que para el empiema subdural y pueden preverse a partir del contexto clínico (tabla 17-10).

Pronóstico

Es mejor que el del empiema subdural. La infección es más localizada; la muerte y las secuelas neurológicas son poco frecuentes.

Diagnóstico

1. Los síntomas son fiebre, cefalea, inflamación periorbitaria, abscesos subgaleales frontales, rigidez de nuca y vómitos. Los déficits neurológicos focales son poco frecuentes.
2. La RM realzada con contraste constituye la prueba de elección y habitualmente muestra la acumulación de líquido extradural en forma característica de lente con realce del borde.

Tratamiento

1. Se requiere drenaje quirúrgico.
2. Generalmente se administran antibióticos i.v. durante un período de 3-6 semanas si no hay osteomielitis, y durante un período de 6-8 semanas si la hay; a continuación, es habitual seguir un tratamiento por v.o. durante al menos 3 semanas (tabla 17-10).

ABSCESO EPIDURAL ESPINAL

Introducción

El absceso epidural vertebral es poco frecuente, pero puede causar un deterioro neurológico grave. Con frecuencia se diagnostica erróneamente. La incidencia ha aumentado a lo largo de los últimos 20 años.

Fisiopatología

1. La mayor parte de infecciones están causadas por *Staphylococcus aureus;* las bacterias gramnegativas y los estreptococos son causas menos frecuentes, y con muy poca frecuencia bacterias anaerobias o flora polimicrobiana.
2. La infección se difunde con mayor frecuencia por vía hematógena, en particular a partir de un origen cutáneo. También puede ser consecuencia de una extensión o traumatismo directos, como los catéteres epidurales.
3. El espacio epidural torácico y lumbar es el que tiene más probabilidades de infectarse.

Pronóstico

1. La diabetes, el consumo de drogas mediante inyección, los procedimientos espinales, el VIH y el alcoholismo son factores de riesgo.
2. La mortalidad es de aproximadamente el 15%; entre el 40% y el 50% de los casos se recuperan por completo y el resto presenta deterioro leve o moderado.
3. El desenlace es peor en los pacientes con mayor deterioro neurológico al acudir a la consulta. Los que presentan parálisis completa durante más de 48 h a 72 h es poco probable que mejoren, ni tan siquiera con un tratamiento intensivo.
4. El absceso epidural espinal puede causar osteomielitis asociada en los casos crónicos.

Diagnóstico

1. Los síntomas son fiebre, dorsalgia y dolor local con la palpación. En algunos casos (pero no en todos) se observan síntomas o signos meníngeos, y signos neurológicos focales como debilidad, pérdida de la sensibilidad e incontinencia fecal o urinaria.
2. Los déficits neurológicos graves pueden aparecer rápidamente, incluso al cabo de varias semanas de enfermedad estable.
3. La RM vertebral realzada con contraste es la prueba de elección. Por término medio, intervienen cuatro niveles espinales, pero se ha descrito infección de todo el espacio epidural.

4. En la mayoría de pacientes se observa leucocitosis de sangre periférica y aumento de la sedimentación.
5. Los cultivos sanguíneos con frecuencia son positivos y los resultados son idénticos al cultivo del espacio epidural.

Tratamiento

1. Se requiere drenaje quirúrgico.
2. El tratamiento farmacológico casi nunca se administra solo y es arriesgado dadas las posibilidades de un deterioro neurológico rápido.
   a. Puede contemplarse la administración de sólo tratamiento farmacológico en el caso de pacientes sin alteraciones neurológicas, sin infección de todo el espacio epidural o en aquellos totalmente paralizados durante 3 días o más.
   b. Incluso si sólo se administra tratamiento farmacológico, deberían realizarse cultivos sanguíneos y aspiración del espacio epidural para establecer el organismo patógeno responsable de la infección.
3. Generalmente se administran antibióticos por vía parenteral durante 6-8 semanas, y a continuación se aplica un tratamiento por v.o. de al menos 4 semanas.
   a. Se administra tratamiento provisional con vancomicina más una cefalosporina de tercera generación (v. tabla 17-1 para las dosis).
   b. Es preciso adaptar el tratamiento al organismo cultivado a partir de la sangre o el espacio epidural.

ENCEFALITIS

Introducción

Literalmente centenares de organismos pueden causar encefalitis (tabla 17-11). Las causas más habituales son víricas. La encefalitis vírica puede tener lugar esporádicamente o en pandemias. En la mayoría de los casos, la causa no llega a establecerse.

Fisiopatología

1. La patología se caracteriza por inflamación perivascular en la sustancia gris o en la unión entre la sustancia gris y la blanca. Pueden infectarse las neuronas.

2. En Estados Unidos, el VHS es la causa más habitual y mortal de la encefalitis esporádica; cada año se identifican entre varios cientos y varios miles de casos.

- **a.** El VHS causa encefalitis necrosante que habitualmente afecta a los lóbulos orbitofrontal o temporal.
- **b.** Excepto en neonatos, la mayor parte de casos están causados por VHS-1, pero algunos son debidos a VHS-2.
- **c.** La encefalitis causada por el VHS tiene lugar en cualquier momento del año. La distribución bimodal por edades es de un 25% a un 30% de pacientes de menos de 20 años y de entre un 50% y un 70% de pacientes de más de 40 años.
- **d.** Una tercera parte de los casos son debidos a primoinfección y alrededor de dos terceras partes a reactivación vírica.

3. Los virus transmitidos por picaduras de artrópodos o «arbovirus» son la causa más corriente de encefalitis pandémica. En todo el mundo, el virus de la encefalitis japonesa es la causa más corriente de encefalitis causada por arbovirus. En Estados Unidos, el *virus del Nilo Occidental* es ahora la causa más corriente.

- **a.** La mayor parte de infecciones por arbovirus son asintomáticas; aproximadamente una de cada 140 personas infectadas con el *virus del Nilo Occidental* sufrirá meningitis o encefalitis.

TABLA 17-11 **Principales causas infecciosas de la encefalitis**

Víricas	Bacterianas
Herpesvirus	*Listeria monocytogenes*
Virus del herpes simple tipos 1 y 2	*Mycobacterium tuberculosis*
Virus de la varicela-zóster	*Mycoplasma* spp.
Virus de Epstein-Barr	*Bartonella* spp.
Citomegalovirus humano	*Anaplasma* spp.
Virus del herpes humano 6	*Brucella* spp.
Virus del herpes tipo B	Enfermedad de Whipple
Arbovirus	Rickettsia
Virus encefalomielitis equina oriental	Fiebre exantemática
Virus encefalomielitis equina occidental	Tifus
Virus encefalomielitis venezolana	Fiebre Q
Virus encefalitis de St. Louis	Espiroquetas
Virus encefalitis japonesa	Sífilis
Virus *Nilo Occidental*	Borreliosis de Lyme
Virus encefalitis de Powassan	Fiebre de recaída
Virus encefalitis de La Crosse	Hongos
Virus de Jamestown Canyon	Criptococosis
Virus de la fiebre por garrapatas de Colorado	Coccidioidomicosis
Enterovirus	Histoplasmosis
Virus de Coxsackie	Parásitos
Ecovirus	Toxoplasmosis
Adenovirus	Cisticercosis
VIH	Malaria
Virus de la gripe	
Virus Nippah	
Virus Hendra	
Virus de la parotiditis	
Virus del sarampión	
Virus de la rabia	

b. En Estados Unidos la infección es más habitual a finales de verano y a principios de otoño.

Pronóstico

1. El 28% de los pacientes con encefalitis causada por el VHS-1 fallece a pesar del tratamiento, y la mitad presenta un deterioro neurológico permanente.
2. Un 6% de los pacientes de Estados Unidos con infección confirmada del *virus del Nilo Occidental* muere. La poliomelitis y la radiculitis son manifestaciones corrientes de esta infección y a menudo son causa de deterioro persistente.

Diagnóstico

1. Los síntomas son fiebre, cefalea, alteración del estado mental y convulsiones. Signos focales como la disfasia y los cambios de personalidad son corrientes en la encefalitis causada por el VHS-1, aunque también pueden observarse en otras etiologías.
2. Líquido cefalorraquídeo.

a. El LCR es normal en menos del 5% de los pacientes. El patrón habitual es pleocitosis linfocítica con 50 a 1 000 leucocitos/µl. Pueden observarse neutrófilos al principio. La glucemia suele ser normal y las proteínas suelen estar algo elevadas.

b. Los cultivos de LCR vírico casi nunca son positivos.

c. La PCR es sensible y específica para el diagnóstico de encefalitis causada por enterovirus, herpesvirus y algunos arbovirus.

d. La identificación de IgM contra un virus específico en el LCR es diagnóstica. La identificación de IgM sérica en una única muestra o un aumento cuádruple en la concentración de IgG en muestras séricas emparejadas recogidas con una separación de 4 semanas es diagnóstica.

3. El electroencefalograma es a menudo anormal. Las descargas epileptiformes lateralizadas periódicas son habituales en la encefalitis causada por el VHS.

4. Suele haber hiponatremia.

Tratamiento

1. Actualmente sólo se dispone del tratamiento de la encefalitis causada por el virus del herpes humano (VHH).

a. Tratar la encefalitis causada por el VHS-1 en adultos con 10 mg/kg de aciclovir i.v. cuando el aclaramiento de creatinina es normal cada 8 h durante un mínimo de 14 días.

b. Tratar la encefalitis causada por el virus de la varicela-zóster en adultos con 10-15 mg/kg de aciclovir i.v. cada 8 h durante un mínimo de 14 días.

c. El tratamiento de otras infecciones del SNC causadas por herpesvirus no está tan bien determinado y debería consultarse con un experto en enfermedades infecciosas.

d. Proseguir con el tratamiento hasta que la PCR del LCR sea negativa.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS AL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Demencia asociada al virus de la inmunodeficiencia humana

Introducción

1. El VIH-1 causa una demencia subcortical denominada demencia asociada al VIH-1. La incidencia ha disminuido considerablemente en la era de los tratamientos con antirretrovíricos de gran actividad (HAART, *highly active antiretroviral therapy),* pero ha aumentado en formas menos graves como el trastorno cognitivo motor menor.

Fisiopatología

1. En pacientes que no toman antirretrovíricos, habitualmente se observa demencia asociada al VIH-1 con un número de linfocitos T $CD4^+$ en sangre periférica inferior a 200/µl En los que toman antirretrovíricos, el número de linfocitos T $CD4^+$ puede ser superior.
2. Es probable que la causa de la demencia asociada al VIH-1 esté relacionada con la liberación de productos génicos víricos tóxicos o de productos celulares de macrófagos o microglía infectados del cerebro.

Pronóstico

Los factores de riesgo que predisponen a demencia asociada al VIH-1 son los siguientes:
1. Un número reducido de linfocitos T $CD4^+$ en sangre periférica.
2. Una mayor concentración plasmática de ARN de VIH-1.
3. No recibir un HAART.
4. Una menor concentración de hemoglobina.
5. Edad avanzada.
6. Consumo de drogas mediante inyección.
7. Alteraciones en las pruebas neuropsicológicas de función ejecutiva.
8. Alteraciones cognitivas que no son bastante graves para cumplir criterios de demencia.

Diagnóstico

1. Los signos son alteraciones cognitivas, motoras y conductuales (tabla 17-12).

2. Los pacientes con demencia asociada al VIH-1 resuelven mal las pruebas neuropsicológicas relativas a la función motora, la atención y la concentración, la velocidad de procesamiento de la información y funcionamiento visuoespacial, pero estas pruebas tienen poca sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de demencia asociada al VIH-1.

TABLA 17-12 **Signos en pacientes con demencia asociada al virus de la inmunodeficiencia humana**

Cognitivos	Motores	Conductuales
Olvidos	Dificultades de equilibrio	Apatía y retraimiento social
Dificultades para concentrarse	Debilidad de las piernas	Estado de ánimo deprimido
Confusión	—	Irritabilidad
Bradipsiquia	—	Psicosis, manía

3. Las pruebas de neuroimagen del sistema nervioso son más útiles para descartar otras causas de alteración cognitiva.

a. La TC puede mostrar atrofia.

b. La RM puede mostrar hiperseñal parcheada de sustancia blanca en T2.

4. Líquido cefalorraquídeo.

a. El LCR puede ser normal o presentar una ligera inflamación, lo que básicamente sirve para descartar otras causas.

b. Una cantidad de β_2-microglobulina en el LCR superior a 3,8 mg/dl con un número de leucocitos normal es específica (pero no sensible) para el diagnóstico de demencia asociada al VIH-1.

c. Una concentración de ARN del VIH-1 en LCR superior a la concentración plasmática simultánea corrobora el diagnóstico de demencia asociada al VIH-1. Tras la era de los HAART, tanto la β_2-microglobulina del LCR como la concentración de ARN del VIH-1 son indicadores menos fiables de demencia asociada al VIH-1.

Tratamiento

1. Los pacientes que no reciben un HAART deberían comenzar con una pauta posológica que contenga sustancias que penetren bien en el SNC (tabla 17-13).

2. Lo ideal sería que los pacientes que reciben un HAART se sometieran a una prueba plasmática y de LCR en busca de mutaciones del VIH asociadas con la resistencia farmacológica, y que se optimizara el tratamiento que reciben en cuanto al patrón de resistencia a la penetración del SNC.

3. Deberían establecerse estrategias del tratamiento con antirretrovíricos con la ayuda de un experto en el tratamiento del VIH.

Toxoplasmosis

Introducción

1. La toxoplasmosis es la afección cerebral focal más habitual en los casos de infección avanzada por el VIH, seguida del linfoma principal del SNC y de la leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Fisiopatología

1. *Toxoplasma gondii* es un parásito intracelular que existe en tres formas:
   a. Organismos replicantes o taquizoítos, que causan la enfermedad activa.

TABLA 17-13 **Sustancias antirretrovíricas con buena penetración del sistema nervioso central**

Zidovudina	Nevirapina
Abacavir	Indinavir-ritonavir
Delavirdina	Lopinavir-ritonavir

   b. Organismos no replicantes o bradizoítos, que son los responsables de la enfermedad latente.
   c. Ovoquistes, una forma infecciosa que se propaga en las heces de los gatos.
2. Los humanos adquieren la infección ingiriendo ovoquistes o bradizoítos en la carne poco cocida.
3. La primoinfección es asintomática en el 90% de los individuos inmunocompetentes y causa una enfermedad parecida a la mononucleosis o a la linfoadenopatía regional en el resto.
4. Los sujetos infectados por el VIH con toxoplasmosis en el SNC tienen abscesos y, sólo excepcionalmente, meningoencefalitis.

Pronóstico

1. Los siguientes factores aumentan el riesgo de toxoplasmosis del SNC en pacientes infectados por el VIH:
   a. Un número de linfocitos T $CD4^+$ inferior a 200/µl.
   b. No recibir un tratamiento preventivo con trimetoprima + sulfametoxazol.
   c. Detección sérica de anticuerpo anti-*toxoplasma,* en particular si el valor es alto.
   d. Más de una afección tipo absceso en las pruebas de imagen del sistema nervioso.
2. La mayor parte de los pacientes responden al tratamiento, pero son habituales los déficits residuales y se constata un mayor riesgo de demencia posterior.

Diagnóstico

1. Los síntomas son cefalea, fiebre, hemiparesia, ataxia, alteración del nivel de consciencia y retraso psicomotor; un 30% de los pacientes sufre convulsiones.
2. Entre el 90% y el 100% de los pacientes infectados por el VIH con encefalitis causada por *Toxoplasma* presentarán IgG anti-*toxoplasma* detectable en suero, pero la IgM casi nunca es detectable.
3. El examen del LCR no sirve para establecer el diagnóstico.
4. La neuroimagen muestra lesiones isodensas o hiperdensas en la unión hemisférica entre sustancia blanca y gris, en la sustancia blanca profunda o en los ganglios basales. Más del 90% de las lesiones se realzan con contraste en anillo o de forma nodular u homogénea. La RM es más sensible que la TC y a menudo identifica múltiples lesiones.
5. En el caso de los pacientes con un riesgo elevado de toxoplasmosis del SNC (v. anteriormente), el diagnóstico provisional se establece según la respuesta al ensayo terapéutico. Se confirma el diagnóstico si la mejoría clínica tiene lugar dentro de un período de 1 a 2 semanas y la mejoría radiológica dentro de 2 a 3 semanas.
6. Considerar la posibilidad de realizar una biopsia cerebral si no hay respuesta al ensayo terapéutico o en el caso de pacientes con poco riesgo de toxoplasmosis del SNC (v. anteriormente).

Tratamiento

1. La combinación sinérgica de pirimetamina y sulfadiazina tienen un índice de respuesta del 60% al 90% (tabla 17-14).
2. La pirimetamina provoca supresión de la médula ósea, que se evita mediante la administración de ácido fólico. No deberían administrarse folato ni complejos multivitamínicos que lo contengan porque éste podría reducir la eficacia del tratamiento.
3. El tratamiento primario con dosis elevadas debe administrarse durante por lo menos 6 semanas y debería proseguirse hasta que no haya indicios de enfermedad activa en las neuroimágenes.
4. Tras el tratamiento primario, el tratamiento supresor crónico evita la recaída (profilaxis secundaria). El HAART es un componente importante del tratamiento de mantenimiento.
5. La profilaxis secundaria para la encefalitis causada por *toxoplasma* puede interrumpirse sin problemas en pacientes con un aumento del número de linfocitos T $CD4^+$ por encima de 200/µl durante por lo menos 6 meses tras el inicio del HAART.

TABLA 17-14 **Tratamiento supresor primario y crónico de la encefalitis causada por toxoplasmosis en adultos**

Tratamiento primario (duración de al menos 6 semanas)	
Pirimetamina	Dosis inicial de 100-200 mg v.o., a continuación 75-100 mg v.o. cada día
Más	
Sulfadiazina	1,5-2 g v.o. 4 veces/día
O	
Clindamicina	600-900 mg v.o. o i.v. 4 veces/dia
Más	
Ácido fólico	10-50 mg/día v.o.
Tratamiento supresivo crónico o profilaxis secundaria (duración determinada por la respuesta al HAART)	
Pirimetamina	25-50 mg/día v.o.
Más	
Sulfadiazina	1 g v.o. 3-4 veces/día
O	
Clindamicina	300-450 mg v.o. 3-4 veces/día
Más	
Ácido fólico	10-50 mg/día v.o.

Bibliografía

American Academy of Pediatrics. *2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases.* 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000.

Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Ann Intern Med.* 1998;129: 862–869.

Chapman SW, Dismukes WE, Proia LA, et al. Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1801–1812.

De Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2002;347:1549–1556.

Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1217–1223.

Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, et al. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med.* 2001;345:1727–1733.

Infections in Neurosurgery Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. The rational use of antibiotics in the treatment of brain abscess. *Br J Neurosurg*. 2000;14:525–530.

Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: Members of the ACTG 077p/ANRS 009 Study Team. *N Engl J Med.* 1993;329:995–1000.

Nathoo N, Nadvi SS, Gouws E, et al. Craniotomy improves outcomes for cranial subdural empyemas: computed tomography-era experience with 699 patients. *Neurosurgery.* 2001;49:872–877; discussion 877–878.

Nathoo N, Nadvi SS, van Dellen JR. Cranial extradural empyema in the era of computed tomography: a review of 82 cases. *Neurosurgery.* 1999;44:748–753; discussion 753–754.

Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex, I: clinical features. *Ann Neurol*. 1986;19:517–524.

Raschilas F, Wolff M, Delatour F, et al. Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. *Clin Infect Dis.* 2002;35:254–260.

Reihsaus E, Waldbaur H, Seeling W. Spinal epidural abscess: a meta-analysis of 915 patients. *Neurosurg Rev.* 2000;23:175–204;discussion 205.

Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995: Active Surveillance Team. *N Engl J Med.* 1997;337:970–976.

Thwaites GE, Chau TT, Stepniewska K, et al. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *Lancet.* 2002;360:1287–1292.

Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;47:303–327.

Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1267–1284.

van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome: National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med.* 1997;337:15–21.

Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2007;45:807–825.

Whitley RJ, Soong SJ, Linneman C Jr, et al. Herpes simplex encephalitis: clinical assessment. *JAMA.* 1982;247:317–320.

ÍNDICE DE FÁRMACOS

Las **denominaciones comunes** aparecen en negrita en las entradas principales. Las *marcas comerciales* aparecen en cursiva. Las **CLASES DE FÁRMACOS** aparecen en negrita en mayúscula y bajo cada clase figuran las denominaciones oficiales de los fármacos que pertenecen a esa clase.

A

abacavir: 556

ABSCESOS CEREBRALES BACTERIANOS, TRATAMIENTO

cefalosporina: 549
metronizadol: 549
vancomicina: 549

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR HEMORRÁGICO, TRATAMIENTO

dopamina: 391
enalaprilato: 391
esmolol: 391
fenilefrina: 391
FVIIar: 390
heparina: 390
hidralazina: 391
labetalol: 391
nicardipino: 391
nitroprusiato sódico: 391
norepinefrina: 391
sulfato de protamina: 390
vitamina K: 390

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO, PREVENCIÓN

ácido acetilsalicílico: 381
ácido nicotínico: 384
atorvastatina: 384
clopidogrel: 381
dipiridamol: 381

estatinas: 384
heparina: 380
warfarina: 381
ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO, TRATAMIENTO
tPA (activador hístico del plasminógeno): 378, 379
acetazolamida: 43, 50-51, 58, 65, 79, 82, 306, 308, 309, 310, 475, 484
acetilcisteína: 197
aciclovir: 366, 555
ácido acetilsalicílico: 379, 381, 522
ácido *cis*-retinoico: 126
ácido dimercaptosuccínico: 514
ácido etacrínico: 502
ácido fólico: 496, 508
ácido folínico: 157, 557, 508
ácido metilmalónico: 507
ácido nalidíxico: 484
ácido nicotínico: 383-384
ácido valproico: 43, 47, 57, 58, 60, 61, 63, 69, 179, 181, 201, 411, 428, 492
Adderall—dexanfetamina: 95
Adderall-XR—dexanfetamina: 95
ADENOMA HIPOFISARIO, TRATAMIENTO
bromocriptina: 147
cabergolina: 147
lanreótido: 147
octreótido: 147
quinagolida: 147
AGONISTAS α-1
prazosina: 96
AGONISTAS α-2
clonidina: 96
AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE BENZODIAZEPINAS
alprazolam: 103
clonazepam: 103
eszopiclona: 103
flurazepam: 103
lorazepam: 103
temazepam: 103
triazolam: 103
zaleplón: 103
zolpidem: 103

AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE MELATONINA
ramelteón: 103
albuterol: 306
ALCOHOL, TRATAMIENTO DE CRISIS POR ABSTINENCIA
benzodiazepinas: 62
fenobarbital: 62
lorazepam: 62
alendronato: 214, 267
almotriptán: 346, 347
alopurinol: 43, 269, 286
alprazolam: 74, 75, 103, 430
ALTERACIONES DE LA CONDUCTA (CONDUCTA EMOTIVA INTENSA), TRATAMIENTO
ácido valproico: 428
amantadina: 430, 431
aripiprazol: 429
benzotropina: 430
bromocriptina: 430
bupropión: 431
buspirona: 430, 431
carbamazepina: 428
ciproheptadina: 431
citalopram: 430
clozapina: 429
difenhidramina: 430
droperidol: 427
fluoxetina: 430
gabapentina: 428
haloperidol: 427
lamotrigina: 428
litio: 428
lorazepam: 427
midazolam: 427
olanzapina: 429, 430
oxcarbazepina: 428
paroxetina: 430
pramipexol: 430
propranolol: 428, 430
quetiapina: 429
risperidona: 429, 430
sertralina: 430

sildenafilo: 431
tiagabina: 428
topiramato: 428
trazodona: 431
ziprasidona: 429
ALUCINACIONES VISUALES E ILUSIONES, TRATAMIENTO
ácido valproico: 492
amitriptilina: 492
carbamazepina: 492
propranolol: 492
topiramato: 492
vitamina A: 484
amantadina: 179, 183, 398, 409, 422, 426, 430, 431
Ambien—zolpidem: 103
amfotericina B: 470, 546
amitriptilina o doxepina: 96, 103, 181, 197, 230, 232, 339, 349, 352, 366, 432, 492
amoxicilina: 228, 353, 451
ampicilina: 541
Anafranil—clomipramina: 101
ANALGÉSICOS
diclofenaco: 334
fentanilo: 392
ibuprofeno: 334
ketoprofeno: 334
misoprostol: 334
morfina: 392
omeprazol: 334
oxicodona: 392
paracetamol: 334, 392
piroxicam: 334
tramadol: 335
ANALGÉSICOS PARA EL DOLOR NEUROPÁTICO
lidocaína: 340
mexiletina: 340
ANALGÉSICOS PARA LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE
amitriptilina: 181
carbamazepina: 181
gabapentina: 181
nortriptilina: 181
topiramato: 181
valproato: 181

anfetaminas: 79, 100, 101, 420, 521
ANISOCORIA, TRATAMIENTO
apraclonidina: 460
cocaína, 460
hidroxianfetamina: 460
pilocarpina: 460
ANSIOLÍTICOS
clonazepam: 96
diazepam: 96
flurazepam: 96
temazepam: 96
ANTAGONISTAS DEL CALCIO
flunarizina: 349
verapamilo: 349
ANTAGONISTAS DE LOS OPIÁCEOS
metadona: 525
naloxona: 525
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II
candesartán: 349
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE *N*-METIL-D-ASPARTATO (NMDA)
ketamina: 340
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS
oxibutinina: 181
tolterodina: 181
ANTIAGREGANTES
ácido acetilsalicílico: 379, 381
clopidogrel: 381
dipiridamol: 381
ANTICOAGULANTES
heparina: 380, 387
warfarina: 381, 387
ANTICONVULSIVOS. *V.* antiepilépticos
ANTIDEPRESIVOS
amitriptilina, 96, 232
bupropión: 422
bupropión liberación mantenida: 422
bupropión liberación prolongada: 422
citalopram: 339, 422
desipramina: 422

doxepina: 96
duloxetina: 339, 442
duloxitina: 232
escitalopram: 422
fluoxetina: 422
fluvoxamina: 422
mirtazapina: 422
nefazodona: 422
nortriptilina: 232, 422
paroxetina: 229, 422
sertralina: 422
topiramato: 349
trazodona: 422
valproato semisódico: 349
venlafaxina: 339, 422

ANTIDEPRESIVOS POLICÍCLICOS Y ANTICOLINÉRGICOS, TRATAMIENTO POR INTOXICACIÓN

clorpromazina: 531
fentolamina: 531
fisostigmina: 531
lidocaína: 531

ANTIDEPRESIVOS SEDANTES Y OTROS SEDANTES

amitriptilina: 103
doxepina: 103
gabapentina: 103
mirtazapina: 103
trazodona: 103

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

amitriptilina: 181, 230, 349
amitriptilina o doxepina: 339, 366
desipramina: 339
dosulepina: 339
nortriptilina: 181, 230, 339

ANTIEPILÉPTICOS

acetazolamida: 43, 50-51
ácido valproico: 428
baclofeno: 339
benzodiazepinas: 43, 51
carbamazepina: 43-44, 232, 339, 428
clonazepam: 339
etosuximida: 43, 50

felbamato: 43, 49
fenitoína: 43, 44-45, 96, 232, 339, 392
fenobarbital: 43, 46, 96
fosfenitoína: 43, 51-53
gabapentina: 43, 45, 96, 232, 339, 428
lacosamida: 43, 49-50
lamotrigina: 43, 47-48, 339, 340, 428
levetiracetam: 43, 48
metosuximida: 43, 49
oxcarbazepina: 43, 44, 339, 428
pregabalina: 43, 45-46, 232, 339, 340
primidona: 43, 45-46
propofol: 43
rufinamida: 43, 50
tiagabina: 43, 46, 96, 428
topiramato: 43, 48, 96, 232, 428
valproato: 43, 47, 339, 340
zonisamida: 43, 48-49

ANTIHIPERTENSORES

clonidina: 96
labetalol: 378
nicardipino: 378
nitroprusiato: 378
pasta de nitroglicerina: 378
prazosina: 96

ANTIHISTAMÍNICOS

bromfeniramina: 96
clorfeniramina: 96
difenhidramina: 96
hidroxizina: 96

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)

celecoxib: 335
diclofenaco: 334-335
ibuprofeno: 334-335
indometacina: 335
ketoprofeno: 334-335
meloxicam: 335
misoprostol: 334
naproxeno: 335
omeprazol: 334
piroxicam: 334
rofecoxib: 335

ANTIPSICÓTICOS
clorpromazina: 96
clozapina: 96
olanzapina: 96
quetiapina: 96, 402
risperidona: 402
tioridazina: 96
ANTIRRETROVÍRICOS
abacavir: 556
delavirdina: 556
indinavir: 556
lopinavir: 556
nevirapina: 556
ritonavir: 556
zidovudina: 556
antitoxina: 227
apraclonidina: 460
AraC—citarabina: 157
aripiprazol: 429
ARSÉNICO, TRATAMIENTO POR INTOXICACIÓN
dimercaprol: 517
ARTERITIS, TRATAMIENTO
metilprednisolona: 385
prednisona: 385
ARTERITIS TEMPORAL, TRATAMIENTO
azatioprina: 367
metotrexato: 367
prednisona: 367
asparaginasa: 164
ASTROCITOMA DIFUSO DE ESCASA MALIGNIDAD, TRATAMIENTO
lomustina: 122
procarbazina: 122
temozolomida: 122
vincristina: 122
ASTROCITOMA PILOCÍTICO, TRATAMIENTO
carboplatino: 121
vincristina: 121
ASTROCITOMAS DE GRAN MALIGNIDAD, TRATAMIENTO
ácido *cis*-retinoico: 126
bevacizumab: 126

carboplatino: 126
carmustina: 125
etopósido: 126
irinotecán: 126
lomustina: 125
procarbazina: 125
tamoxifeno: 126
temozolomida: 125
vincristina: 125
ATAXIA, TRATAMIENTO
buspirona: 414
coenzima Q (CoQ): 414
idebenona: 414
primidona: 415
sertralina: 414
tandospirona: 414
tetrahidrobiopterina: 414
trimetoprima: 414
atenolol: 348
Ativan—lorazepam: 103
atomoxetina: 420-421
atorvastatina: 384
atropina: 23, 197, 520, 536
Avonex—interferón β1a: 183, 184, 185
azatioprina: 163, 186, 202, 214, 222, 224, 267, 283, 367, 416
azul de Prusia (hexacianoferrato férrico de potasio): 518

B
baclofeno: 180, 183, 194, 197, 201, 339, 359, 407, 415, 416
baclofeno intratecal: 201
BARBITÚRICOS, TRATAMIENTO POR INTOXICACIÓN
citrato de magnesio: 528
diazepam: 525
pentobarbital: 528
sorbitol: 528
benserazida: 399
benzatropina: 197, 398, 430
BENZODIAZEPINAS
alprazolam: 430

clobazam: 51
clonazepam: 51, 96, 180, 404, 430
clorazepato: 51, 430
diazepam: 52, 96, 430
flurazepam: 96
lorazepam: 51, 430
midazolam: 43, 51
nitrazepam: 51
oxazepam: 430
temazepam: 96
Betaseron—interferón β1b: 183, 184, 185
bevacizumab: 126, 164, 479
bicarbonato: 486
bisoprolol: 348
bleomicina: 143
β-BLOQUEANTES
atenolol: 348
bisoprolol: 348
metoprolol: 348
nadolol: 348
propranolol: 348
timolol: 348
bortezomib: 164
Botox—toxina botulínica A: 404, 407, 416, 475
BOTULISMO, TRATAMIENTO
antitoxina: 277
bromfeniramina: 96
bromocriptina: 400, 422, 430, 487, 519, 537
bumetanida: 502
buprenorfina: 337
bupropión: 421, 422, 431, 432, 433, 444, 179
bupropión liberación lenta: 422
bupropión liberación prolongada: 422
buspirona: 414, 415, 430, 431
busulfano: 164
butorfanol: 347

C

cabergolina: 147, 400, 487

cafeína: 347, 356, 359, 521
calcioedetato disódico: 241
candesartán: 349
CANSANCIO, TRATAMIENTOS
amantadina: 179
metilfenidato: 179
modafinilo: 179
capsaicina: 230
carbamazepina: 43-44, 58, 60, 61, 63, 67, 69, 118, 163, 179, 181, 183, 205, 230, 231, 232, 339, 359, 407, 410, 428, 475, 492, 523
carbidopa: 399, 407, 412, 446
carbonato de litio: 179
carboplatino: 121, 126, 127, 133, 135
carmustina: 125-126, 127
CARNITINA, TRATAMIENTO POR INSUFICIENCIA
L-carnitina: 320
Catapres—clonidina: 411
CEFALEA EN RACIMOS, TRATAMIENTO
litio: 354-355
prednisona: 354
sumatriptán: 354
verapamilo: 354-355
CEFALEA HÍPNICA, TRATAMIENTO
cafeína: 356
litio: 356
CEFALEA POR ABUSO DE MEDICACIÓN, TRATAMIENTO
cafeína: 359
dexametasona: 360
dihidroergotamina: 360
ergotamina: 360
fenotiazinas: 360
hidrocortisona: 360
metoclopramida: 360
prednisona: 360
CEFALEA PUNZANTE, TRATAMIENTO
indometacina: 357
CEFALEAS DE ESFUERZO Y ASOCIADAS A LA ACTIVIDAD SEXUAL, TRATAMIENTO
antagonistas del calcio: 356
β-bloqueantes: 356

propranolol: 356
CEFALEA TENSIONAL, TRATAMIENTO
amitriptilina: 352
doxepina: 352
imipramina: 352
cefalosporina: 541, 549, 551
cefotaxima: 364, 541
ceftriaxona: 228, 364, 451, 541
celecoxib: 335
cianocobalamina: 454, 507
ciclobenzaprina: 407
ciclofosfamida: 133, 135, 162, 183, 187, 203, 215, 218, 224, 287
ciclosporina: 203, 216, 224, 269-270, 285, 287
ciproheptadina: 431
cisaprida: 212
cisplatino: 133, 135, 143, 164
citalopram: 179, 339, 422, 430
citarabina: 141, 157, 164
citrato de magnesio: 496, 528
claritromicina: 227
clindamicina: 558
clobazam: 51
clofazimina: 227
clomipramina: 101, 411
clonazepam: 51, 58, 96, 103, 111, 112, 180, 201, 339, 359, 403, 404, 407, 409, 411, 412, 430, 446
clonidina: 96, 411, 421, 526
clopidogrel: 381
clorambucilo: 162, 203
cloranfenicol: 364
clorazepato: 51, 412, 430
clordiazepóxido: 522
clorfeniramina: 96
clorotiazida: 306, 307
clorpromazina: 96, 530, 531
cloruro de amonio: 530
cloruro de cobre: 244

cloruro de potasio (KCl): 501
clozapina: 96, 402, 409, 410, 429, 435, 444
cocaína: 460
codeína: 335, 336, 337
coenzima Q (CoQ): 414
coenzima Q-10 (CoQ-10): 410
colchicina: 239
colecalciferol: 509
COMA, TRATAMIENTO
dextrosa: 7
naloxona: 7
tiamina: 7
COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DEL TRATAMIENTO CONTRA EL CÁNCER, TRATAMIENTO
asparaginasa: 164
bevacizumab: 164
bortezomib: 164
busulfano: 164
cisplatino: 164
citarabina: 164
corticoesteroides: 164
docetaxel: 164
duloxetina: 165
5-fluorouracilo: 164
gabapentina: 165
ifosfamida: 164
interferones: 164
interleucina 2: 164
metotrexato: 164
oxaliplatino: 164
paclitaxel: 164
pregabalina: 165
procarbazina: 164
talidomida: 164
tiotepa: 164
vincristina: 164
Concerta—metilfenidato: 95, 179
CONVULSIONES FEBRILES, TRATAMIENTO
diazepam: 59
paracetamol: 59

Copaxone—acetato de glatirámero: 183, 185, 186
COREA, ATETOSIS Y DISCINESIA, TRATAMIENTO
amantadina: 409
carbamazepina: 410
clonazepam: 409
clozapina: 409
coenzima Q-10 (CoQ-10): 410
creatina: 410
diazepam: 409
fenitoína: 410
haloperidol: 409
quetiapina: 409
tetrabenazina: 409
CORTICOESTEROIDES
dexametasona: 118
hidrocortisona: 118
metilprednisolona: 118
prednisona: 118
creatina: 410

D

Dalmane—flurazepam: 103
dantroleno: 180, 201, 311, 416
dapsona: 227
deflazacort: 293
delavirdina: 556
DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY, TRATAMIENTO
bupropión: 444
clozapina: 444
olanzapina: 444
quetiapina: 444
DEPRESIÓN, TRATAMIENTO
bupropión: 179
carbamazepina: 179
carbonato de litio: 179
citalopram: 179
duloxetina: 179
escitalopram: 179
fluoxetina: 179
modafinilo: 179

paroxetina: 179
sertralina: 179
valproato: 179
venlafaxina: 179
DEPRESIÓN MAYOR Y DISTIMIA, TRATAMIENTO
amitriptilina: 432
bupropión: 432, 433
desipramina: 432
fenelzina: 433
fluvoxamina: 432
imipramina: 432
norepinefrina: 432
nortriptilina: 432
paroxetina: 432
tranilcipromina: 433
desipramina: 75, 339, 421, 422, 432
Desyrel—trazodona: 103
dexametasona: 33, 81, 118, 151, 154, 184, 360, 364, 540, 544
dexanfetamina: 95, 101, 420
dexmetilfenidato: 420
dextrosa: 7, 496, 499, 513, 521
3,4-diaminopiridina: 280
diazepam: 51, 59, 79, 96, 194, 197, 198, 201, 407, 409, 415, 416, 430, 522, 529, 534
diazepinas: 85
diclofenaco: 334-335
diclofenamida: 306, 309
difenhidramina: 24, 96, 430
dihidroergotamina: 347, 360
dimenhidrinato: 76, 78
dimercaprol: 241, 242, 513, 516, 517
dipiridamol: 381
DISCINESIA TARDÍA, TRATAMIENTO
clozapina: 410
tetrabenazina: 410
DISTONÍA, TRATAMIENTOS
baclofeno: 407
carbamazepina: 407
carbidopa: 407
ciclobenzaprina: 407
clonazepam: 407

diazepam: 407
levodopa: 407
tetrabenazina: 407
toxina botulínica A: 407
toxina botulínica B: 407
trihexifenidilo: 407
DISTROFIA MIOTÓNICA DE TIPO 1 (DM1), TRATAMIENTO
mexiletina: 303
modafinilo: 303
procainamida: 303
quinina: 303
tocainida: 303
DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE Y BECKER, TRATAMIENTO
deflazacort: 293
monohidrato de creatina: 293
prednisona: 292-293
Ditropan—oxibutinina: 181, 183
DIURÉTICOS
hidroclorotiazida: 80
docetaxel: 164
DOLOR DE ESPALDA Y CERVICALGIA, TRATAMIENTO
diazepinas: 85
donepezilo: 402, 425
dopamina: 23, 34, 391
dosulepina: 96, 103, 352
doxiciclina: 451
droperidol: 76, 78, 427
duloxetina: 165, 179, 230, 232, 339, 422
Dysport—toxina botulínica A: 408

E
efedrina: 280
Effexor—venlafaxina: 101, 179
Elavil—amitriptilina: 103
eletriptán: 346, 347
EMPIEMA SUBDURAL CRANEAL, TRATAMIENTO
cefalosporina: 551
metronidazol: 551
vancomicina: 551

enalaprilato: 391
ENCEFALITIS, TRATAMIENTO
aciclovir: 555
ENCEFALOPATÍA DE WERNICKE, TRATAMIENTO
tiamina: 525
ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA (PORTOSISTÉMICA), TRATAMIENTO
citrato de magnesio: 496
dextrosa: 496
flumazenilo: 496
folato: 496
lactulosa: 496
sorbitol: 496
vitamina K: 496
ENFERMEDAD DE CHARCOT-MARIE-TOOTH, TRATAMIENTO
sulfato de quinina: 251
ENFERMEDAD DE FABRY, TRATAMIENTO
α-galactosidasa: 256
ENFERMEDAD DE PARKINSON, TRATAMIENTO
amantadina: 398
benserazida: 399
benzotropina: 398
bromocriptina: 400
cabergolina: 400
carbidopa: 399
clonazepam: 403
clozapina: 402
donepezilo: 402
entacapona: 401
etopropazina: 398
galantamina: 402
levodopa: 398
macrogol: 402
meperidina: 398
midodrina: 401
mineralocorticoide: 401
pergolida: 400
pramipexol: 399, 401
quetiapina: 402
rasagilina: 398
risperidona: 402
rivastigmina: 402

ropinirol: 399, 401
selegilina: 398
tiramina: 398
tocarbidopa: 399
tolcapona: 401
trihexifenidilo: 398
ENFERMEDAD DE POMPE, TRATAMIENTO
α-glucosidasa: 316
entacapona: 401
EPILEPSIA BENIGNA CON PUNTAS CENTROTEMPORALES, TRATAMIENTO
carbamazepina: 60
gabapentina: 60
EPILEPSIA CON AUSENCIAS DE LA INFANCIA, TRATAMIENTO
etosuximida: 60
fenitoína: 60
lamotrigina: 60
levetiracetam: 60
topiramato: 60
valproato: 60
zonisamida: 60
EPILEPSIA EN EL ANCIANO, TRATAMIENTO
carbamazepina: 67
fenitoína: 67
gabapentina: 67
lamotrigina: 67
levetiracetam: 67
EPILEPSIA EN LA MUJER, TRATAMIENTO
acetazolamida: 65
EPILEPSIA «LESIONAL», TRATAMIENTO
carbamazepina: 63
fenitoína: 63
gabapentina: 63
lamotrigina: 63
oxcarbazepina: 63
topiramato: 63
valproato: 63
EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL, TRATAMIENTO
carbamazepina: 61
fenitoína: 61
lamotrigina: 61

levetiracetam: 61
topiramato: 61
valproato: 61
zonisamida: 61
ergocalciferol: 509
ergotamina: 347, 360
eritromicina: 212, 228
erlotinib: 151
escitalopram: 179, 422
ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA, TRATAMIENTO
acetilcisteína: 197
amitriptilina: 197
atropina: 197
baclofeno: 197
benzotropina: 197
diazepam: 197, 198
glicopirrolato: 197
hidrocloruro de trihexifenidilo: 197
lorazepam: 198
metoprolol: 197
midazolam: 198
propranolol: 197
riluzol: 196
tizanidina: 197
torazina: 198
toxina botulínica: 197
ESCLEROSIS MÚLTIPLE, TRATAMIENTO
amantadina: 183
azatioprina: 186
baclofeno: 183
carbamazepina: 183
ciclofosfamida: 187
corticoesteroides: 183
dexametasona: 184
glatirámero: 183
interferón β1α: 183
interferón β1β: 183
metilprednisolona: 184
metotrexato: 183
micofenolato: 186
mitoxantrona: 183, 186

natalizumab: 183
oxibutinina: 183
rituximab: 187
tizanidina: 183
escopolamina: 24, 76, 79
esmolol: 391
esparfloxacino: 227
espironolactona: 309
ESTADO EPILÉPTICO, TRATAMIENTO
benzodiazepinas: 69
carbamazepina: 69
diazepam: 69
fenitoína: 69
fenobarbital: 69
gabapentina: 69
halotano: 69
isoflurano: 69
levetiracetam: 69
lorazepam: 69
midazolam: 69
oxcarbazepina: 69
pentobarbital: 69
propofol: 69
tiamina: 69
tiopental: 69
valproato: 69
estatinas: 383-384
eszopiclona: 103
etambutol: 544
ETANOL (ALCOHOL ETÍLICO), INTOXICACIÓN POR
ácido acetilsalicílico: 522
anfetaminas: 521
cafeína: 521
carbamazepina: 523
clordiazepóxido: 522
dextrosa: 521
diazepam: 522
fenitoína: 523
levetiracetam: 523
lorazepam: 522
oxcarbazepina: 523

paracetamol: 522
sulfato de magnesio: 522
teofilina: 521
tiamina: 521
topiramato: 523
etopósido: 126, 133, 135, 143
etosuximida: 43, 50, 60

F
famciclovir: 366
fármacos dopaminérgicos: 106
FÁRMACOS DOPAMINÉRGICOS
amantadina: 422
bromocriptina: 422
pergolida: 422
pramipexol: 422
ropinirol: 422
selegilina: 422
FÁRMACOS ESTIMULANTES
clorpromazina: 530
cloruro de amonio: 530
fentolamina: 530
haloperidol: 530
olanzapina: 530
risperidona: 530
FÁRMACOS NEUROLÉPTICOS
aripiprazol: 429
clozapina: 429
olanzapina: 429
quetiapina: 429
risperidona: 429
ziprasidona: 429
felbamato: 43, 49, 57, 58
fenelzina: 433
fenilefrina: 391, 392
fenitoína: 19, 43, 44-45, 58, 60, 61, 63, 66, 67, 96, 118, 163, 205, 230, 232, 305, 339, 359, 392, 410, 508, 523, 536
fenobarbital: 43, 46, 52, 62, 69, 96
fenotiazinas: 360

fentanilo: 336-337, 392
fentolamina: 530, 531
ferrocianuro II férrico de potasio: 241
fisostigmina: 531
flucitosina: 546
fluconazol: 546
fludarabina: 162
fludrocortisona: 74-75, 212, 233
flumazenilo: 496
flunarizina: 349
5-fluorouracilo (fluorouracilo): 164
fluoxetina: 75, 101, 179, 411, 422, 430
flurazepam: 96, 103
fluvoxamina: 422, 430
Focalin—metilfenidato: 95
formaldehído sulfoxilato sódico: 515
fosfenitoína: 43, 51-53
frovatriptán: 346, 347
furosemida: 311, 502
FVIIar: 390

G
gabapentina: 43, 45, 60, 63, 67, 69, 96, 103, 106, 180, 181, 199, 201, 205, 230, 232, 339, 359, 367, 404, 428, 475
galantamina: 402, 423
gammaglobulina: 203
gentamicina: 75
glatirámero: 183
glicopirrolato: 197
GLIOMA DEL TRONCO ENCEFÁLICO, TRATAMIENTO
carboplatino: 127
PCV: 127
temozolomida: 151
GLIOMATOSIS CEREBRAL, TRATAMIENTO
carmustina: 127
lomustina: 127
nitrosoureas: 127

temozolomida: 127
gluconato cálcico: 502, 510, 513
gluconato de cobre: 244
glucosa: 502
α-glucosidasa: 316
guanfacina: 412, 421

H

Halcion—triazolam: 103
haloperidol: 409, 412, 427, 530
halotano: 69
HEMICRÁNEA CONTINUA, TRATAMIENTO
indometacina: 362
HEMICRÁNEA PAROXÍSTICA, TRATAMIENTO
indometacina: 357
HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA, TRATAMIENTO
fenilefrina: 392
fenitoína: 392
fentanilo: 392
morfina: 392
nimodipino: 392
oxicodona: 392
paracetamol: 392
heparina: 19, 380, 381, 387, 390
hidralazina: 391
hidroclorotiazida: 79
hidrocloruro de trihexifenidilo: 197
hidrocortisona: 118, 214, 287, 360
hidromorfona: 336, 337
hidroxianfetamina: 460
hidroxiurea: 139
hidroxizina: 96
HIPERCALCEMIA, TRATAMIENTO
pamidronato: 503
HIPEROSMOLALIDAD E HIPERTONÍA, TRATAMIENTO
insulina: 498
HIPERPOTASEMIA, TRATAMIENTO
ácido etacrínico: 502

albuterol: 502
bumetanida: 502
furosemida: 502
gluconato cálcico: 502
glucosa: 502
insulina: 502
sulfonato sódico de poliestireno: 502
HIPERSOMNIA IDIOPÁTICA, TRATAMIENTO
anfetamina: 101
dexanfetamina: 101
modafinilo: 101
HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL, TRATAMIENTO
dexametasona: 33
dopamina: 34
fenilefrina: 34
manitol: 33
midazolam: 33
morfina: 33
norepinefrina: 34
propofol: 33
solución salina hipertónica: 33
HIPERTERMIA MALIGNA, TRATAMIENTO
dantroleno: 311
furosemida: 311
manitol: 311
HIPERTERMIA, TRATAMIENTO
atropina: 536
fenitoína: 536
isoproterenol: 536
norepinefrina: 536
HIPOLIPIDEMIANTES
ácido nicotínico: 383-384
atorvastatina: 384
estatinas: 383-384
HIPONATREMIA, TRATAMIENTO
dextrosa: 499
manitol: 499
HIPOPOTASEMIA, TRATAMIENTO
cloruro de potasio: 501
huperzina A: 423, 426

I
ibuprofeno: 334-335
idebenona: 414
ifosfamida: 143, 164
imipramina: 75, 101, 352, 432
indinavir: 556
indometacina: 335, 347, 357, 362
INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA, TRATAMIENTO POR INTOXICACIÓN
atropina: 520
pralidoxima: 520
INHIBIDORES DE LA COLINESTERASA
donepezilo: 402
galantamina: 402, 423
huperzina A: 423
rivastigmina: 402, 423
INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERSORA DE LA ANGIOTENSINA
lisinopril: 349
INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA
bupropión: 179
citalopram: 179
escitalopram: 179
fluoxetina: 179
paroxetina: 179
sertralina: 179
INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y NOREPINEFRINA
duloxetina: 179
venlafaxina: 179
INSOMNIO, TRATAMIENTO
alprazolam: 103
amitriptilina: 103
ansiolítico: 105
clonazepam: 103
doxepina: 103
eszopiclona: 103
flurazepam: 103
gabapentina: 103
hipnótico: 105
lorazepam: 103

mirtazapina: 103
ramelteón: 103
temazepam: 103
trazodona: 103
triazolam: 103
zaleplón: 103
zolpidem: 103
insulina: 498, 502
interferón α: 139
interferón β1a: 183
interferón β1b: 183
interferones: 164
interleucina 2: 164
irinotecán: 126
isoflurano: 69
isoniazida: 544
isoproterenol: 536
itraconazol: 546

K
ketamina: 340
ketoprofeno: 334-335
Klonopin—clonazepam: 52, 103, 180, 403, 412

L
labetalol: 378, 391
lacosamida: 43, 49-50, 52
lactulosa: 496
lamotrigina: 43, 47-48, 52, 57, 58, 60, 61, 63, 67, 339, 340, 359, 428
lanreótido: 147
lapatinib: 151
L-carnitina: 320
LESIONES MEDULARES CERVICALES, TRATAMIENTO
atropina: 23
difenhidramina: 24
dopamina: 23
escopolamina: 24

fenitoína: 19
fenobarbital: 19
heparina: 19
metilprednisolona: 19
rifampicina: 19
vasotensores: 23
levetiracetam: 43, 48, 52, 58, 60, 61, 67, 69, 118, 411, 523
levodopa: 340, 398, 407, 412, 446, 479
levodopa/carbidopa: 106, 537
lidocaína: 230, 340
LINFOMA PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, TRATAMIENTO
citarabina: 141
lomustina: 141
procarbazina: 141
rituximab: 141
temozolomida: 141
vincristina: 141
lisinopril: 349
litio: 354, 428, 484
lomustina: 122, 125-126, 127, 135, 141
lopinavir: 556
loratadina: 214
lorazepam: 51, 62, 66, 76, 78, 103, 112, 198, 427, 430, 522
Lunesta—eszopiclona: 103

M
MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM, TRATAMIENTO
ciclofosfamida: 162
clorambucilo: 162
fludarabina: 162
Madopar—benserazida, levodopa: 399
manitol: 33, 311, 499, 516
MAREO, TRATAMIENTO
acetazolamida: 79, 82
alprazolam: 74, 75
anfetamina: 79
desipramina: 75
dexametasona: 81

diazepam: 79
dimenhidrinato: 76, 78
droperidol: 76, 78
escopolamina: 76, 79
fludrocortisona: 74-75
fluoxetina: 75
gentamicina: 75
hidroclorotiazida: 79
imipramina: 75
lorazepam: 76, 78
meclizina: 76, 79
metilprednisolona: 79
metoclopramida: 76, 79, 80
metotrexato: 81
midodrina: 74, 75
paroxetina: 75
prednisona: 81
proclorperazina: 76, 79
prometazina: 76, 79, 80
trimetobenzamida: 76
mebendazol: 289
meclizina: 76, 79
MEDULOBLASTOMA, TRATAMIENTO
carboplatino: 135
ciclofosfamida: 135
cisplatino: 135
etopósido: 135
lomustina: 135
procarbazina: 135
vincristina: 135
melatonina: 109, 112
melfalán: 239
meloxicam: 335
memantina: 426
MENINGIOMA, TRATAMIENTO
hidroxiurea: 139
interferón α: 139
somatostatina: 139
sunitinib: 139
MENINGITIS, TRATAMIENTO
cefotaxima: 364

ceftriaxona: 364
cloranfenicol: 364
dexametasona: 364
paracetamol: 364
sulfametoxazol: 364
trimetoprima: 364
MENINGITIS BACTERIANA, TRATAMIENTO
ampicilina: 541
cefalosporina: 541
cefotaxima: 541
ceftriaxona: 541
dexametasona: 540
penicilina: 541
rifampicina: 541
trimetoprima-sulfametoxazol: 541
vancomicina: 541
MENINGITIS FÚNGICA, TRATAMIENTO
amfotericina: 546
flucitosina: 546
fluconazol: 546
itraconazol: 546
MENINGITIS TUBERCULOSA, TRATAMIENTO
dexametasona: 544
etambutol: 544
isoniazida: 544
pirazinamida: 544
piridoxina: 544
prednisona: 544
rifampicina: 544
meperidina: 336, 398
2-mercapto-etano-sulfonato de sodio. ***V.*** **mesna**
MERCURIO, TRATAMIENTO POR INTOXICACIÓN
dimercaprol: 516
formaldehído sulfoxilato sódico: 515
manitol: 516
N-acetil-D,L-penicilamina: 516
sorbitol: 516
mesna (2-mercapto-etano-sulfonato de sodio): 216, 218, 222
Mestinon—piridostigmina: 266, 274, 280
Mestinon Timespan—piridostigmina: 266-267
Metadate—metilfenidato: 95

metadona: 336-337, 525, 526
metaproterenol: 306
METÁSTASIS CEREBRALES, TRATAMIENTO
dexametasona: 151
erlotinib: 151
lapatinib: 151
motexafin gadolinio: 151
sulfametoxazol: 151
temozolomida: 151
trimetoprima: 151
METÁSTASIS LEPTOMENÍNGEAS, TRATAMIENTO
ácido folínico: 157
citarabina: 157
metotrexato: 157
tiotepa: 157
METÁSTASIS MEDULARES/VERTEBRALES, TRATAMIENTO
dexametasona: 154
metazolamida: 404
metilfenidato: 95, 100, 179, 411, 420
metilprednisolona: 19, 79, 118, 184, 222, 283, 385, 478, 481, 482
metilprednisolona i.v.: 202
metocarbamol: 201
metoclopramida: 76, 79, 80, 212, 233, 360
metoprolol: 197, 348
metosuximida: 43, 49, 58
metotrexato: 81, 157, 164, 183, 202, 215, 222, 224, 283, 285, 367, 508
metronidazol: 206, 549, 551
mexiletina: 230, 303, 305, 307, 308, 340
MIASTENIA GRAVE, TRATAMIENTO
alendronato: 267
alopurinol: 269
azatioprina: 267
ciclosporina: 269-270
inhibidores de la acetilcolinesterasa: 267
micofenolato: 270
neostigmina: 266
piridostigmina: 266-267
prednisona: 266-267
rituximab: 271
tacrolimús: 270

micofenolato de mofetilo: 202, 203, 270, 283
midazolam: 33, 43, 51, 69, 198, 427
midodrina: 74, 75, 212, 233, 401
MIGRAÑA, TRATAMIENTO
almotriptán: 346
butorfanol: 347
cafeína: 347
dihidroergotamina: 347, 348
eletriptán: 346
ergotamina: 347
frovatriptán: 346
indometacina: 347
naratriptán: 346
rizatriptán: 346
sumatriptán: 346, 348
zolmitriptán: 346, 347, 348
mineralocorticoide: 401
minociclina: 227
MIOCLONO, TRATAMIENTO
clonazepam: 411
levetiracetam: 411
piracetam: 411
valproato: 411
MIOPATÍAS INFLAMATORIAS, TRATAMIENTO
alendronato: 285
alopurinol: 286
azatioprina: 283, 285-287
ciclofosfamida: 287-288
ciclosporina: 285, 287
hidrocortisona: 287
metotrexato: 283, 285-288
micofenolato: 283, 285, 286
prednisona: 283
rituximab: 285, 287
tacrolimús: 287
MIOTONÍA CONGÉNITA, TRATAMIENTO
fenitoína: 305
mexiletina: 305
MIOTONÍAS AGRAVADAS POR EL POTASIO, TRATAMIENTO
acetazolamida: 308
mexiletina: 308

mirtazapina: 103, 404, 422
misoprostol: 334
mitoxantrona: 183, 187
modafinilo: 95, 100, 101, 179, 303, 420, 424, 479
MONÓXIDO DE CARBONO, TRATAMIENTO POR INTOXICACIÓN
bromocriptina: 519
nitrito de amilo: 519
nitrito sódico: 519
pergolida: 519
pramipexol: 519
morfina: 33, 336, 392
motexafin gadolinio: 151
MUCORMICOSIS
amfotericina B: 470
Myobloc—toxina botulínica B: 408

N
***N*-acetil-D,L-penicilamina:** 516
nadolol: 348
naloxona: 7, 525, 526
naproxeno: 335, 347
naratriptán: 346, 347
NARCOLEPSIA, TRATAMIENTO
anfetaminas: 100
clomipramina: 101
fluoxetina: 101
γ-hidroxibutirato: 101
imipramina: 101
metilfenidato: 100
modafinilo: 100
oxibato sódico: 101
paroxetina: 101
protriptilina: 101
sertralina: 101
venlafaxina: 101
natalizumab: 183
nefazodona: 422
neostigmina: 266
NEURALGIA DEL TRIGÉMINO, TRATAMIENTO

baclofeno: 359
carbamazepina: 359
clonazepam: 359
fenitoína: 359
gabapentina: 359
lamotrigina: 359
valproato sódico: 359
NEURALGIA POSTHERPÉTICA, TRATAMIENTO
carbamazepina: 231
gabapentina: 231
NEURITIS ÓPTICA RETROBULBAR, TRATAMIENTO
metilprednisolona: 482
Neurontin—gabapentina: 45, 103, 180, 181, 231, 232
NEUROPATÍA ASOCIADA A AMILOIDOSIS PRIMARIA, TRATAMIENTO
colchicina: 239
melfalán: 239
prednisona: 239
NEUROPATÍA ASOCIADA A BORRELIOSIS DE LYME, TRATAMIENTO
amoxicilina: 228
ceftriaxona: 228
doxiciclina: 228
eritromicina: 228
penicilina: 228
probenecid: 228
NEUROPATÍA ASOCIADA A CARENCIA DE COBRE, TRATAMIENTO
cloruro de cobre: 244
gluconato de cobre: 244
NEUROPATÍA ASOCIADA A LEPRA, TRATAMIENTO
claritromicina: 227
clofazimina: 227
dapsona: 227
esparfloxacino: 227
minociclina: 227
ofloxacino: 227
pefloxacino: 227
prednisona: 227
rifampicina: 227
talidomida: 227
NEUROPATÍA ASOCIADA A SARCOIDOSIS, TRATAMIENTO
azatioprina: 224

ciclofosfamida: 224
ciclosporina: 224
metotrexato: 224
prednisona: 224
NEUROPATÍA AUTÓNOMA IDIOPÁTICA, TRATAMIENTO
betanecol: 212
cisaprida: 212
eritromicina: 212
fludrocortisona: 212
metoclopramida: 212
midodrina: 212
NEUROPATÍA DESMIELINIZANTE ADQUIRIDA MULTIFOCAL SENSITIVOMOTORA, TRATAMIENTO
prednisona: 219
NEUROPATÍA MOTORA MULTIFOCAL, TRATAMIENTO
ciclofosfamida: 218
mesna (2-mercapto-etano-sulfonato de sodio): 218
rituximab: 218
NEUROPATÍA ÓPTICA INDUCIDA POR RADIOTERAPIA, TRATAMIENTO
metilprednisolona: 481
pentoxifilina: 481
NEUROPATÍA ÓPTICA ISQUÉMICA ANTERIOR NO ARTERÍTICA, TRATAMIENTOS
bevacizumab: 479
levodopa: 479
modafinilo: 479
NEUROPATÍA POR INTOXICACIÓN POR PLOMO, TRATAMIENTO
ácido edético: 241
dimercaprol: 241
penicilamina: 241
NEUROPATÍA POR INTOXICACIÓN POR TALIO, TRATAMIENTO
ferrocianuro II férrico de potasio: 241
NEUROPATÍAS ÓPTICAS, TRATAMIENTO
metilprednisolona: 478
prednisona: 478
NEUROPATÍAS ÓPTICAS POR CARENCIAS ALIMENTARIAS Y SUSTANCIAS TÓXICAS, TRATAMIENTO
bicarbonato: 486
NEUROPATÍAS SENSITIVAS DOLOROSAS, TRATAMIENTO

amitriptilina: 230
capsaicina: 230
carbamazepina: 230
duloxetina: 230
fenitoína: 230
gabapentina: 230
lidocaína: 230
mexiletina: 230
nortriptilina: 230
pregabalina: 230
tramadol: 230
NEUROPATÍAS VASCULÍTICAS, TRATAMIENTOS
azatioprina: 222
ciclofosfamida: 222
mesna (2-mercapto-etano-sulfonato de sodio): 222
metilprednisolona: 222
metotrexato: 222
ondansetrón: 222
prednisona: 222
NEUROSÍFILIS, TRATAMIENTO
amoxicilina: 451
ceftriaxona: 451
doxiciclina: 451
nevirapina: 556
NIACINA, TRATAMIENTO POR CARENCIA
nicotinamida: 505
piridoxina: 505
nicardipino: 378, 391
nicotinamida: 505
nimodipino: 392
NISTAGMO, TRATAMIENTO
acetazolamida: 475
carbamazepina: 475
gabapentina: 475
sulfametoxazol: 475
toxina botulínica A: 475
trimetoprima: 475
nitrazepam: 51
nitrito de amilo: 519
nitrito de sodio: 519

nitrofurantoína: 484
nitroprusiato sódico: 378, 391
nitrosoureas: 127
norepinefrina: 391, 432, 536
nortriptilina: 181, 230, 232, 339, 421, 422, 432

O

octreótido: 147
ofloxacino: 227
olanzapina: 96, 429, 430, 435, 444, 530
OLIGODENDROGLIOMA, TRATAMIENTO
PCV: 128
temozolomida: 128
omeprazol: 334
ondansetrón: 216, 222
OPIÁCEOS, TRATAMIENTO POR ABSTINENCIA
clonidina: 526
metadona: 526
naloxona: 526
sulfato de morfina: 526
OPIOIDES
buprenorfina: 337
codeína: 335, 336, 337
fentanilo: 336-337
hidromorfona: 336, 337
meperidina: 336
metadona: 336-337
morfina: 336
oxicodona: 336, 337
petidina: 336, 337
oxaliplatino: 164
oxazepam: 430
oxcarbazepina: 43, 44, 53, 63, 69, 339, 428, 523
oxibato sódico: 101
oxibutinina: 181, 183
oxicodona: 336, 337, 392

P

paclitaxel: 164
pamidronato: 503
PAPILEDEMA, TRATAMIENTO
acetazolamida: 484
ácido nalidíxico: 484
litio: 484
nitrofurantoína: 484
tetraciclina: 484
vitamina A: 484
paracetamol: 59, 334, 364, 392, 522
PARÁLISIS PERIÓDICA HIPOPOTASÉMICA FAMILIAR, TRATAMIENTO
acetazolamida: 309
diclofenamida: 309
espironolactona: 309
triamtereno: 309
PARÁLISIS PERIÓDICA SENSIBLE AL POTASIO, TRATAMIENTO
acetazolamida: 306
albuterol: 306
clorotiazida: 306
diclofenamida: 306
metaproterenol: 306
salbutamol: 306
PARAMIOTONÍA CONGÉNITA, TRATAMIENTO
clorotiazida: 307
mexiletina: 307
PARAPLEJÍA ESPÁSTICA HEREDITARIA, TRATAMIENTO
baclofeno: 194
diazepam: 194
tizanidina: 194
PARASOMNIAS DEL SUEÑO PROFUNDO, TRATAMIENTOS
clonazepam: 111
triazolam: 111
paroxetina: 75, 101, 179, 339, 422, 430, 432
pasta de nitroglicerina: 378
Paxil—paroxetina: 101, 179
PCV: 127, 128, 132, *V. también* vincristina
pefloxacino: 227
penicilamina: 241, 513
penicilina: 228, 485, 541

pentobarbital: 69, 529
pentotal. *V.* **tiopental**
pentoxifilina: 481
pergolida: 400, 422, 519
petidina: 336, 337
pilocarpina: 460
pimozida: 412
piracetam: 411
pirazinamida: 544
piridostigmina: 163, 266-267
piridoxina: 505, 544
piridoxina, antagonistas: 505
pirimetamina: 557
piroxicam: 334
pizotifeno: 349
PLOMO, TRATAMIENTO POR INTOXICACIÓN
ácido dimercaptosuccínico: 513
dextrosa: 513
dimercaprol: 513
gluconato cálcico: 513
penicilamina: 513
procaína: 513
polietilenglicol: 402
POLINEUROPATÍA SENSITIVA DISTAL SIMÉTRICA, TRATAMIENTO
clonidina: 233
fludrocortisona: 233
metoclopramida: 233
midodrina: 233
sildenafilo: 233
POLIOMIELITIS, TRATAMIENTO
gabapentina: 199
POLIRRADICULONEUROPATÍA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA CRÓNICA, TRATAMIENTO
alendronato: 214
azatioprina: 215
ciclofosfamida: 215
ciclosporina: 216
hidrocloruro de difenhidramina: 214
hidrocortisona: 214

loratadina: 214
mesna: 216
metotrexato: 215
ondansetrón: 216
paracetamol: 214
prednisona: 214
rituximab: 215
tacrolimús: 216
pralidoxima: 520
pramipexol: 106, 112, 399, 401, 412, 422, 430, 519
prazosina: 96
prednisona: 81, 118, 163, 202, 214, 219, 222, 224, 227, 239, 266, 283, 290, 292-293, 354, 360, 367, 385, 416, 478, 544
pregabalina: 43, 45-46, 165, 230, 232, 339, 340
primidona: 43, 46, 404, 415
probenecid: 228
procaína: 513
procainamida: 303
procarbazina: 122, 125-126, 135, 141, 164
proclorperazina: 76, 79
profenamina: 398
prometazina: 76, 79, 80
propofol: 33, 43
propranolol: 197, 348, 356, 404, 428, 430, 492
protriptilina: 101
***Provigil*—modafinilo:** 95, 179, 402
Prozac—fluoxetina: 101, 179
PSICOSIS, TRATAMIENTO
clozapina: 435
olanzapina: 435
quetiapina: 435

Q

quetiapina: 96, 402, 409, 429, 435, 444
quinagolida: 147
quinidina: 280
quinina: 303

R
ramelteón: 103
rasagilina: 398
Rebif—interferón β1a: 183, 185, 186
Remeron—mirtazapina: 103
Restoril—temazepam: 103
riboflavina: 349, 504
rifampicina: 19, 227, 541, 544
riluzol: 196
risperidona: 402, 412, 429, 430, 530
Ritalin—metilfenidato: 95, 402
Ritalin-SR—metilfenidato: 95
ritonavir: 556
rituximab: 141, 187, 202, 203, 215, 218, 271, 285
rivastigmina: 402, 423
rizatriptán: 346, 347
rofecoxib: 335
ropinirol: 106, 399, 400, 401, 412, 422
Rozerem—ramelteón: 103
rufinamida: 43, 50, 53, 58

S
salbutamol: 306
SALICILATOS, TRATAMIENTO POR INTOXICACIÓN
diazepam: 534
vitamina K: 534
selegilina: 398, 422
sertralina: 101, 179, 414, 422, 430
sildenafilo: 233, 431
SÍNDROME CORTICOBASAL, TRATAMIENTO
carbidopa: 446
clonazepam: 446
levodopa: 446
SÍNDROME DE ANDERSEN-TAWIL, TRATAMIENTO
acetazolamida: 310
SÍNDROME DE ISAACS, TRATAMIENTO
carbamazepina: 163, 205
gabapentina: 205

fenitoína: 163, 205
SÍNDROME DE LA FASE DEL SUEÑO ADELANTADA, TRATAMIENTO
α-galactosidasa: 256
melatonina: 109
SÍNDROME DE LA PERSONA RÍGIDA, TRATAMIENTO
azatioprina: 416
baclofeno: 416
diazepam: 416
prednisona: 416
SÍNDROME DE LAS EXTREMIDADES RÍGIDAS, TRATAMIENTO
azatioprina: 202
baclofeno: 201
baclofeno intratecal: 201
ciclofosfamida: 203
ciclosporina: 203
clonazepam: 201
clorambucilo: 203
dantroleno: 201
diazepam: 201
gabapentina: 201
gammaglobulina: 203
inyección de toxina botulínica: 201
metilprednisolona i.v.: 202
metocarbamol: 201
metotrexato: 202
micofenolato de mofetilo: 202, 203
prednisona: 202
rituximab: 202, 203
valproato: 201
vigabatrina: 201
SÍNDROME DE LAS PIERNAS INQUIETAS, TRATAMIENTO
carbidopa: 412
fármacos dopaminérgicos: 106
gabapentina: 106
levodopa/carbidopa: 106
levodopa: 340, 412
opioides: 106
pramipexol: 106, 412
ropinirol: 106, 412
tramadol: 412
SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT, TRATAMIENTO

acetazolamida: 58
carbamazepina: 58
clonazepam: 58
felbamato: 58
fenitoína: 58
lamotrigina: 58
levetiracetam: 58
metosuximida: 58
topiramato: 58
valproato: 58
zonisamida: 58
SÍNDROME DE WEST, TRATAMIENTO
felbamato: 57
lamotrigina: 57
tiagabina: 57
topiramato: 57
valproato: 57
SÍNDROME MALIGNO POR NEUROLÉPTICOS Y SÍNDROME SEROTONINÉRGICO, TRATAMIENTO
bromocriptina: 537
levodopa: 537
SÍNDROME MIASTÉNICO DE LAMBERT-EATON, TRATAMIENTO
azatioprina: 163
piridostigmina: 163
prednisona: 163
SÍNDROMES MIASTÉNICOS CONGÉNITOS, TRATAMIENTOS
3-4-DAP: 280
efedrina: 280
quinidina: 280
Sinemet—carbidopa, levodopa: 399
Sinemet CR—carbidopa, levodopa: 399, 412
Sinequan—doxepina: 103
SINUSITIS, TRATAMIENTO
amoxicilina: 353
solución salina hipertónica: 33
somatostatina: 139
SOMNOLENCIA EXCESIVA, FÁRMACOS
amitriptilina: 96
bromfeniramina: 96
clonazepam: 96
clonidina: 96

clorfeniramina: 96
clorpromazina: 96
clozapina: 96
dexanfetamina: 95
diazepam: 96
difenhidramina: 96
doxepina: 96
fenitoína: 96
fenobarbital: 96
flurazepam: 96
gabapentina: 96
hidroxizina: 96
metilfenidato: 96
modafinilo: 95
prazosina: 96
temazepam: 96
tiagabina: 96
tioridazina: 96
topiramato: 96
Sonata—zaleplón: 103
sorbitol: 496, 516, 528
Stalevo—carbidopa, levodopa, entacapona: 399, 401
sulfadiazina: 557
sulfametoxazol: 118, 151, 364, 475
sulfato de magnesio: 522
sulfato de morfina: 526
sulfato de protamina: 390
sulfato de quinina: 251
sulfonato sódico de poliestireno: 502
sumatriptán: 346, 347, 354
sunitinib: 139

T
tacrina: 426
tacrolimús: 216, 270, 287
talidomida: 164, 227
TALIO, TRATAMIENTO POR INTOXICACIÓN
azul de Prusia (hexacianoferrato férrico de potasio): 518
tamoxifeno: 126

tandospirona: 414
temazepam: 96, 103
TEMBLORES, TRATAMIENTO
clonazepam: 404
gabapentina: 404
metazolamida: 404
mirtazapina: 404
nicotina: 405
primidona: 404
propranolol: 404
topiramato: 404
toxina botulínica: 404
temozolomida: 120, 122, 125-126, 127, 128, 132, 141, 151
teofilina: 521
TÉTANOS, TRATAMIENTO
benzodiazepinas: 206
metronidazol: 206
tetrabenazina: 407, 409, 410
tetraciclina: 484
tetrahidrobiopterina: 414
tiabendazol: 289
tiagabina: 43, 46, 57, 96, 428
tiamina: 7, 504, 521, 525
TICS Y TRASTORNO DE LA TOURETTE, TRATAMIENTO
clomipramina: 411
clonazepam: 412
clonidina: 411
clorazepato: 412
fluoxetina: 411
guanfacina: 412
haloperidol: 412
metilfenidato: 411
pimozida: 412
risperidona: 412
timolol: 348
tiopental: 69
tioridazina: 96
tiotepa: 157, 164
tiramina: 398

tizanidina: 180, 183, 194, 197, 415-416
tocainida: 303
tocarbidopa: 399
α-tocoferol: 510
Tofranil—imipramina: 101
tolcapona: 401
tolterodina: 181
topiramato: 43, 48, 53, 57, 58, 60, 61, 63, 96, 181, 232, 349, 404, 428, 492, 523
torazina: 198
TOXEMIA DEL EMBARAZO, TRATAMIENTO
fenitoína: 66
lorazepam: 66
sulfato de magnesio: 66
toxina botulínica: 197, 404
toxina botulínica A: 407, 415, 475
toxina botulínica B: 407
toxina botulínica, inyección: 201
TOXOPLASMOSIS, TRATAMIENTO
ácido folínico: 557
clindamicina: 558
pirimetamina: 557
sulfadiazina: 557
tPA (activador hústico del plasminógeno): 378, 379
tramadol: 230, 233, 335, 412
tranilcipromina: 433
TRASTORNOS DE LA ATENCIÓN, TRATAMIENTO
anfetamina: 420
atomoxetina: 420-421
bupropión: 421
clonidina: 421
desipramina: 421
dexanfetamina: 420
dexmetilfenidato: 420
guanfacina: 421
metilfenidato: 420
modafinilo: 420, 424
nortriptilina: 421
venlafaxina: 421
TRASTORNO DE LA CONDUCTA DURANTE EL SUEÑO REM,

TRATAMIENTO
clonazepam: 112
lorazepam: 112
melatonina: 112
pramipexol: 112
TRASTORNOS DE LA MEMORIA, TRATAMIENTO
amantadina: 426
donepezilo: 425
huperzina A: 426
memantina: 426
tacrina: 426
TRASTORNOS DE LA SILLA TURCA Y EL QUIASMA, TRATAMIENTO
bromocriptina: 487
cabergolina: 487
trazodona: 103, 422, 431
triamtereno: 309
triazolam: 103, 111
trihexifenidilo: 398, 407
trimetobenzamida: 76, 400
trimetoprima: 118, 151, 364, 414, 475
trimetoprima-sulfametoxazol: 541
TRIPTANOS
almotriptán: 346, 347
eletriptán: 346, 347
frovatriptán: 346, 347
naratriptán: 346, 347
rizatriptán: 346, 347
sumatriptán: 346, 347
sumatriptán-naproxeno: 347
zolmitriptán: 346, 347
TRIQUINOSIS, TRATAMIENTO
mebendazol: 289
prednisona: 290
tiabendazol: 289
TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL, TRATAMIENTO
warfarina: 370
TUMORES CEREBRALES PRIMARIOS, TRATAMIENTO
carbamazepina: 118
dexametasona: 118
fenitoína: 118

hidrocortisona: 118
levetiracetam: 118
metilprednisolona: 118
prednisona: 118
sulfametoxazol: 118
temozolomida: 120
trimetoprima: 118
TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES, TRATAMIENTO
bleomicina: 143
cisplatino: 143
etopósido: 143
ifosfamida: 143
vinblastina: 143
TUMORES DEL PARÉNQUIMA PINEAL, TRATAMIENTO
carboplatino: 133
ciclofosfamida: 133
cisplatino: 133
etopósido: 133
vincristina: 133
TUMORES NEURONALES Y NEURONALES-NEUROGLIALES MIXTOS, TRATAMIENTO
PCV: 132
temozolomida: 132
Tysabri—natalizumab: 183, 185, 186

U
EDEMA UNILATERAL DEL DISCO, TRATAMIENTO
penicilina: 485

V
valaciclovir: 366
valproato semisódico: 349
valproato sódico: 339, 340, 359
vancomicina: 549, 551
VASOTENSORES
fenilefrina: 392
venlafaxina: 101, 179, 339, 421, 422
verapamilo: 349, 354
vigabatrina: 201

vinblastina: 143
vincristina: 121, 122, 125-126, 133, 135, 141, 164
VITAMINA B_1 (TIAMINA), TRATAMIENTO POR CARENCIA
tiamina: 504
vitamina C: 509
VITAMINA B_2 (RIBOFLAVINA), TRATAMIENTO POR CARENCIA
riboflavina: 504
VITAMINA B_2, TRATAMIENTO POR CARENCIA
riboflavina: 349
VITAMINA B_6 (PIRIDOXINA), TRATAMIENTO POR CARENCIA
antagonistas de la piridoxina: 505
VITAMINA B_9 (FOLATO), TRATAMIENTO POR CARENCIA
ácido fólico: 508
ácido folínico: 508
fenitoína: 508
metotrexato: 508
VITAMINA B_{12} (COBALAMINA), TRATAMIENTO POR CARENCIA
ácido metilmalónico: 507
cianocobalamina: 507
VITAMINA B_{12}, TRATAMIENTO POR CARENCIA
cianocobalamina: 454
VITAMINA C (ÁCIDO ASCÓRBICO), TRATAMIENTO POR CARENCIA
vitamina C: 509
VITAMINA D, TRATAMIENTO POR CARENCIA
colecalciferol: 509
ergocalciferol: 509
gluconato cálcico: 510
VITAMINA E (TOCOFEROL), TRATAMIENTO POR CARENCIA
α-tocoferol: 510
vitamina K: 390, 496, 511, 534
VITAMINA K, TRATAMIENTO POR CARENCIA
vitamina K: 511
Vivactil—protriptilina: 101

W

warfarina: 370, 371, 381, 387

X

Xanax—alprazolam: 103
Xyrem—oxibato sódico: 101

Z

zaleplón: 103
zidovudina: 556
ziprasidona: 429
zolmitriptán: 346, 347, 348
Zoloft—sertralina: 101, 179, 415
zolpidem: 103
zonisamida: 43, 48-49, 53, 58, 60, 61
ZÓSTER OFTÁLMICO, TRATAMIENTO
aciclovir: 366
amitriptilina o doxepina: 366
famciclovir: 366
gabapentina: 367
opioides: 367
valaciclovir: 366

ÍNDICE ALFABÉTICO DE MATERIAS

Los números de página seguidos de la letra "t" indican tablas.

A

AANS. *V.* American Association of Neurological Surgeons
Absceso cerebral bacteriano, 549-550
    diagnóstico, 550
    fisiopatología, 549
    localización, etiología y tratamiento provisional probables, 549t
    pronóstico, 549-550
    tratamiento, 550
Absceso epidural craneal, 551-552, 551t
    diagnóstico, 552
    fisiopatología, 552
    introducción, 551
    pronóstico, 552
    tratamiento, 552
Absceso epidural espinal, 552-553
    diagnóstico, 552-553
    fisiopatología, 552
    introducción, 552
    pronóstico, 552
    tratamiento, 553
Abstinencia
    alcohol, 522
    barbitúricos, 529
    opiáceos
        diagnóstico, 526
        fisiopatología, 526
        introducción, 526
        pronóstico, 526
        tratamiento, 526
ACA. *V.* Síndrome de la arteria cerebral anterior

Acatisia, efecto secundario de los estabilizadores estado de ánimo, 430
Accidente cerebrovascular (ACV)
anamnesis, 373-374
diagnóstico, 374-377
fisiopatología, 374
hemorrágico, 387-393
infarto cerebral, 373
pronóstico, 374
tratamiento, 377-386
Acetato de glatirámero, 183
tratamiento esclerosis múltiple, 185
Acetazolamida, tratamiento
ataxia, 82
epilepsia, 50-51
Acetilcolina, 419
Ácido γ-aminobutírico (GABA), 39
Ácido valproico, estabilizador estado de ánimo, 428
ACM. *V.* Arteria cerebral media
ACP. *V.* Síndrome de la arteria cerebral posterior
ACS. *V.* Apnea central del sueño
Actividad sexual y cefaleas, 355-356
Adenoma hipofisario, 144-147
diagnóstico, 145-146
epidemiología, 145
fisiopatología, 145
introducción, 144-145
pronóstico, 145
tratamiento, 146-147
ADT. *V.* Antidepresivos tricíclicos
Adultos
cólico y neuropatía saturninos, 513
encefalitis causada por toxoplasmosis, tratamiento supresor primario y crónico, 558t
meningitis fúngica, tratamiento, 546t
Afasia primaria progresiva (no fluida), 441
Afecciones médicas e hipersomnia diurna, 96-97, 97t
Agonistas
α_2-adrenérgicos, 421
tratamiento trastornos atención, 421
dopaminérgicos, 421, 422t
receptores *N*-metil-D-aspartato (NMDA), tratamiento trastornos de la memoria, 426
Agotamiento por calor, 535
AINE. *V.* Antiinflamatorios no esteroideos

Alcohol, 520-524
abstinencia, 522
convulsiones por, 523
diagnóstico, 521
fisiopatología, 520-521
introducción, 520
intoxicación por, 521
pronóstico, 521
síndrome abstinencia moderado y grave, 522
tratamiento, 521-523
α-tocoferol, tratamiento enfermedad de Alzheimer, 439
Alquilantes, tratamiento astrocitomas de gran malignidad, 125
Alteración/es
ritmo circadiano, 109
sueño, enfermedad de Parkinson, 402-403
Alucinaciones
hipnagógicas, 100
visuales
diagnóstico, 492
fisiopatología, 492
introducción, 490, 492
pronóstico, 492
tratamiento, 492
Alucinosis pedunculares, 492
Amantadina, 422
tratamiento enfermedad de Parkinson, 398
Amaurosis fugaz
diagnóstico, 477
fisiopatología, 476-477
introducción, 476
pronóstico, 477
tratamiento, 477
Ambliopía tabaco-alcohol, 485
Amblyomma
americanum, 277
maculatum, 277
American Academy of Neurology, 24
American Association of Neurological Surgeons (AANS), 13
Amiloidosis, 237-239
diagnóstico, 238-239
fisiopatología, 238
pronóstico, 238

Amitriptilina, tratamiento cefalea tensional, 351-352
Anfetaminas, 529-530
Anisocoria, 459-461
  diagnóstico, 460
  fisiopatología, 459
  introducción, 459
  pronóstico, 459
  tratamiento, 460
Ansiedad, 433-434
Anticolinérgicos, tratamiento enfermedad de Parkinson, 398
Anticonvulsivos, tratamiento tumores cerebrales, 118
Antidepresivos
  tratamiento
    ansiedad, 434
    trastornos atención, 421, 422
  tricíclicos (ADT), tratamiento
    depresión mayor, 432
    trastornos atención, 421
Antieméticos, tratamiento vértigo, 76
Antiepilépticos, 52t-53t
  acetazolamida, 50-51
  benzodiazepinas, 51
  carbamazepina, 43-44
  específicos, 43
  estabilizadores estado de ánimo, 427-428, 428t
  etosuximida, 50
  felbamato, 49
  fenitoína, 44-45
  fenobarbital, 46
  fosfenitoína, 51
  gabapentina, 45
  lacosamida, 49-50
  lamotrigina, 47-48
  levetiracetam, 48
  metosuximida, 49
  oxcarbazepina, 44
  pregabalina, 45-46
  primidona, 46-47
  principios de uso, 42-43
  rufinamida, 50
  tiagabina, 46
  topiramato, 48

tratamiento tumores cerebrales, 118
valproato, 47
zonisamida, 48-49
Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tratamiento enfermedad de Alzheimer, 439
AOS. *V.* Apnea obstructiva del sueño
Aparatos orales, tratamiento apnea obstructiva del sueño, 98-99
Apatía, definición, 423
Apnea
central del sueño (ACS)
anamnesis, 97
diagnóstico, 98
fisiopatología, 98
pronóstico, 98
tratamiento, 99
obstructiva del sueño (AOS), 96
fisiopatología, 98
pronóstico, 98
tratamiento, 98-99
quirúrgico, 99
Apoyo nutricional tras lesión medular, 20
Arreflexia, 210
Arritmias cardíacas y presíncope, 72
diagnóstico, 73
tratamiento, 75
Arteria cerebral media (ACM), 374, 375
Arteritis
células gigantes
diagnóstico, 478
fisiopatología, 477
introducción, 477
pronóstico, 478
tratamiento, 478
temporal, 367-368
Astrocitoma/s
difuso de escasa malignidad, 121-122
gigantocelular subependimario, 123-124
gran malignidad, 124-126
cirugía, 125
clasificación, 117
diagnóstico, 124-125
fisiopatología, 124
introducción, 124

pronóstico, 124
quimioterapia, 125-126
radioterapia, 125
tratamiento/s, 125-126
experimentales, 126
pilocítico, 120-121
Ataxia, 412-413
acetazolamida, 82
causas, 413t
diagnóstico, 413
pronóstico, 413
tratamiento, 414-415
vértigo, causa central de, 82
Atención, definición, 418
Ateroesclerosis, 374
factores riesgo, 383-384
Atetosis, 408
Atlas, fracturas aisladas, 20
Atomoxetina, tratamiento trastornos de atención, 421
Atrofia/s
multisistémica, 397
musculares espinales (AME), 191-193
diagnóstico, 192
fisiopatología, 192
pronóstico, 192
subtipos, 192
tratamiento, 192-193
óptica dominante. *V.* Enfermedad Kjer
Atropina, 23-24
Aura, definición, 37
Axis, fracturas aisladas, 20-21
Azatioprina, 186
tratamiento
miastenia grave, 269
polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, 215

B

Barbitúrico/s, 527-529
abstinencia, 529
depresores SNC no barbitúricos y benzodiazepinas, intoxicación por, 529
diagnóstico, 527

fisiopatología, 527
introducción, 527
pronóstico, 527
tratamiento, 527-529
Barrera hematoencefálica, 120
Benserazida/levodopa, restitución de dopamina, 399
Benzodiazepinas
tratamiento
alteraciones conducta (conducta emotiva intensa), 430, 430t
ansiedad, 430t, 434
epilepsia, 51
y otros depresores SNC no barbitúricos, intoxicación por, 529
β-bloqueantes, tratamiento
alteraciones conducta (conducta emotiva intensa), 429
migraña, 348-349
Bisfosfonatos, tratamiento
miastenia grave, 268
polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, 214
Blastomyces dermatitidis, 545
Bobbing ocular, 3
Borrelia burgdorferi, 227
Borreliosis de Lyme, 484
Botulismo, 274-275, 464
diagnóstico, 276-277, 464
fisiopatología, 275, 464
heridas, 275
inadvertido, 275
introducción, 464
lactante, 275
origen
alimentario, 274-275
desconocido, 275
pronóstico, 275-276, 464
tratamiento, 277, 464
Brain Trauma Foundation, 13
Braquiterapia, tratamiento tumores cerebrales, 120
Bromocriptina, restitución de dopamina, 400
Bupropión, tratamiento trastornos de atención, 421
Buspirona, tratamiento
alteraciones conducta (conducta emotiva intensa), 430
ansiedad, 434

C

Cabergolina
- restitución de dopamina, 400
- tratamiento adenoma hipofisario, 147

Calambres por calor, 535

Campo visual, pérdida retroquiasmática, 489t
- introducción, 488
- pronóstico, 489
- tratamiento, 489

Cansancio en esclerosis múltiple, 179-180

Carbamazepina
- estabilizador estado de ánimo, 428
- tratamiento epilepsia, 43-44

Carbidopa/levodopa, 399

Carencia
- ácido ascórbico. *V.* Carencia vitamina C
- cobalamina. *V.* Carencia vitamina B_{12}
- cobre, 243-244
- diagnóstico, 505
- fisiopatología, 504
- folato. *V.* Carencia vitamina B_9
- introducción, 504
- niacina (ácido nicotínico, nicotinamida, B_3), 504-505
- piridoxina. *V.* Carencia vitamina B_6
- pronóstico, 505
- riboflavina. *V.* Carencia vitamina B_2
- tiamina. *V.* Carencia vitamina B_1
- tocoferol. *V.* Carencia vitamina E
- tratamiento, 505
- vitamina A
  - diagnóstico, 503
  - fisiopatología, 503
  - introducción, 503
  - pronóstico, 503
  - tratamiento, 503
- vitamina B_1, 503-504
  - diagnóstico, 504
  - fisiopatología, 504
  - introducción, 503
  - pronóstico, 504
  - tratamiento, 504

vitamina B_2, 504
diagnóstico, 504
fisiopatología, 504
introducción, 504
pronóstico, 504
tratamiento, 504
vitamina B_6
diagnóstico, 505
fisiopatología, 505
introducción, 505
pronóstico, 505
tratamiento, 505
vitamina B_9, 507-508
diagnóstico, 508
fisiopatología, 507-508
introducción, 507
pronóstico, 508
tratamiento, 508
vitamina B_{12}, 453-454, 506-507
causa de neuropatías ópticas
bilaterales, 486
diagnóstico, 507
fisiopatología, 506
introducción, 506
pronóstico, 506-507
tratamiento, 507
vitamina C, 508-509
diagnóstico, 509
introducción, 508
patología, 508-509
pronóstico, 509
tratamiento, 509
vitamina D, 509-510
diagnóstico, 509
fisiopatología, 509
introducción, 509
pronóstico, 509
tratamiento, 509-510
vitamina E
diagnóstico, 510
fisiopatología, 510
introducción, 510

pronóstico, 510
tratamiento, 510
vitamina K, 510-511
diagnóstico, 511
fisiopatología, 510
introducción, 510
pronóstico, 510
tratamiento, 511
Carnitina palmitoiltransferasa (CPT), 320-321
Cataplejía, 99
fármacos para, 101, 101t
Catecolaminas
tratamiento trastornos de atención, 421
Catéter/es, 23-24
Swan-Ganz, 23
Cefalea/s
asociadas a la actividad sexual, 355-356
disección arteria carótida, 371
en racimos, 353-355
hematoma subdural, 365-366
hemorragia subaracnoidea, 364-365
hemicránea
continua, 361-362
paroxística, 356-357
hipertensiva, 362-363
hípnica, 356
meningitis, 363-364
por abuso de medicación («de rebote»), 358-360
por hipotensión del líquido cefalorraquídeo, 369
postraumática, 360-361
punzante, 357
sinusitis, 352-353
tensional, 351-352
trombosis venosa cerebral, 370
Cerebelo, síndromes paraneoplásicos, 158, 159, 160
Cervicalgia, 89-92
anamnesis, 90
diagnóstico, 90, 91
fisiopatología, 90
pronóstico, 90
tratamiento, 91-92
CF. *V.* Convulsiones febriles

Ciática, 85-88
anamnesis, 86
diagnóstico, 86, 87
fisiopatología, 86
pronóstico, 86
síndromes radiculares lumbares, 87t
tratamiento, 87-88
Ciclofosfamida, tratamiento
esclerosis múltiple, 187
polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, 216
vasculitis, 222
Ciclosporina, tratamiento
miastenia grave, 269-270
polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, 216
Circuitos frontales-subcorticales, 419
Cirugía
adenoma hipofisario, 146
astrocitomas de gran malignidad, 125
atrofias musculares espinales, 193
metástasis
cerebrales, 151
medulares/vertebrales, 155
síndrome Ménière
derivaciones, 80
exerética, 80
inyección gentamicina, 80
tumores cerebrales, 119
complicaciones, 119-120
Cloranfenicol, 364
Clostridium botulinum, 464
Clozapina, tratamiento enfermedad de Parkinson, 402
CMT. *V.* Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth
CMTX. *V.* Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth ligada al cromosoma X
Cocaína, 529-530
Coccidioides immitis, 545
Cólico saturnino, 511
Cólico y neuropatía saturninos en adultos, 513
Collarín, lesiones columna cervical, 22
Coma
causas, 8t
diagnóstico, 2-6
estado vegetativo, 6

estructural, 5
evaluación y tratamiento, 7t
fisiopatología, 1-2
introducción, 1
síndrome cautiverio, 5-6
tratamiento, 6-7
Confusión
definición, 1
del despertar, 110
Consciencia, estados alterados, 1
Consejo genético, en atrofias musculares espinales, 193
Contusión cerebral, 10
Convulsión/es
definición, 37
febriles (CF), 58-59
Corea, 408-410
diagnóstico, 408-409, 409t
en enfermedad de Huntington, 444-445
fisiopatología, 408
pronóstico, 408
tratamiento, 409-410
Coriocarcinoma, 142
Corsé Jewett. *V.* Ortesis dorsolumbosacra (ODLS)
Corticoesteroides, tratamiento
cefalea en racimos, 354
miastenia grave, 267-269
polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, 214
tumores cerebrales, 118
vasculitis, 222
CPC. *V.* Crisis parciales complejas
CPT. *V.* Carnitina palmitoiltransferasa
Craneofaringioma, 147-148, 487
Crisis epiléptica/s
abstinencia
alcohólica, 61-62
causa de fragmentación del sueño, 96
definición, 37
fármacos para, 61-62
generalizada, 38
incidencia, 38
mujeres, 64-65
neonatal/es, 54-55

diagnóstico, 55
fisiopatología, 54
pronóstico, 54-55
tratamiento, 55
parcial/es
complejas (CPC), 37
simple, 37
tipos, 37-38
Cryptococcus neoformans, 545
Cuerpos de Lewy, demencia, 443-444
Cuidados respiratorios, en síndrome Guillain-Barré, 209

D

Degeneración
cerebelosa, 158
corticobasal, 397
lobular frontotemporal, 442
Delirio, definición, 1
Demencia/s
asociada a VIH
diagnóstico, 555-556
fisiopatología, 555
introducción, 555
pronóstico, 555
signos en pacientes, 556t
tratamiento, 556
causas, 437t
cuerpos de Lewy, 397
diagnóstico, 443-444
fisiopatología, 443
pronóstico, 443
tratamiento, 444
debida a procesos infecciosos, 449-453
enfermedades priónicas, 451-453
frente a delírium, 436t
frontotemporal (DFT), 441-443
diagnóstico, 442
fisiopatología, 442
pronóstico, 442
tratamiento, 442-443
hidrocefalia normotensiva, 448-449

neurodegenerativas
alteración cognitiva leve, 439-440
cuerpos de Lewy, 443-444
enfermedad de Alzheimer, 436, 437-439
enfermedad de Huntington, 444-445
frontotemporales, 441-443
síndrome corticobasal, 445-446
neurosífilis, 450-451
no neurodegenerativas, 446-449
demencia vascular, 446-447
hidrocefalia normotensiva, 448-449
semántica, 441
sida, 449-450
vasculares, 446-447
Depresión
en esclerosis múltiple, 179, 179t
mayor
aviso, 433
diagnóstico, 432
introducción, 431-432
pronóstico, 432
psicoterapia, 433
tratamiento, 432-433
Dermacentor
andersoni, 277
variabilis, 277
Dermatomiositis, 163-164
Desequilibrio, 72
Desgarros cuero cabelludo, 9
Desviaciones sesgadas
diagnóstico, 471
fisiopatología, 471
introducción, 471
pronóstico, 471
tratamiento, 471
Dexametasona, tratamiento tumores cerebrales, 118
DFT. *V.* Demencia frontotemporal
3,4-Diaminopiridina (3,4-DAP), tratamiento síndrome miasténico Lambert-Eaton, 274
Dihidroergotamina, 347
Diplopía, 210
Dipping ocular, 3
Disartria, 196

Discinesia, 401, 408
tardía, 410
Disfagia, 196
Disfunción ejecutiva, 421, 422, 422t, 423, 423t
Distimia, 432
Distonía
diagnóstico, 406-407, 406t
fisiopatología, 405, 406
focal, 407-408
pronóstico, 406
tratamiento, 407
Distrofia/s
miotómca tipo 1 (DM1), 301-303
diagnóstico, 302
fisiopatología, 302
pronóstico, 302
tratamiento, 302-303
miotónica tipo 2 (DM2), 303-304
diagnóstico, 304
fisiopatología, 303
pronóstico, 303
tratamiento, 304
muscular/es
congénitas (DMC), 297-298
de cinturas (LGMD), 295
diagnóstico, 297
fisiopatología, 296
pronóstico, 296
tratamiento, 297
Duchenne (DMD), 291-294
diagnóstico, 292
fisiopatología, 291
pronóstico, 292
tratamiento, 292-294
Emery-Dreifuss (DMED), 299-301
diagnóstico, 300
fisiopatología, 300
pronóstico, 300
tratamiento, 300
facioescapular (DMFE), 298-299
oculofaríngea (DMOF), 301
Diuréticos, tratamiento síndrome Ménière, 79

DM1. *V.* Distrofia miotónica tipo 1
DMC. *V.* Distrofias musculares congénitas
DMD. *V.* Distrofia muscular Duchenne
DMED. *V.* Distrofia muscular Emery-Dreifuss
DMFE. *V.* Distrofia muscular facioescapular
DMOF. *V.* Distrofia muscular oculofaríngea Doctrina de Monro-Kellie, hipertensión intracraneal, 28
Dolor
clasificación, 326-327
crónico
definición, 326
diagnóstico, 329-331
epidemiología, 326
fisiopatología, 327-328
modelo biopsicosocial, 326
pronóstico, 328-329
signos, 331-333
tratamiento, 333-345
en esclerosis lateral amiotrófica, 198
en esclerosis múltiple, 181
espalda, 82-89
facial
arteritis temporal, 367-368
neuralgia trigémino, 367-368
zóster oftálmico, 366-367
incidental, definición, 326
intercurrente, definición, 326
neuropático, 327
mecanismo, 328
nociceptivo, 326-327
psicológico, 327
rebote, definición, 326
sensibilización, 327
trastorno sueño, 96, 97
vías, 327
visceral, mecanismos, 328
Dopamina, 419
tratamiento shock neurógeno, 23
Doxepina, tratamiento cefalea tensional, 352

E

EAI. *V.* Epilepsia con ausencias de la infancia
EBPCT. *V.* Epilepsia benigna con puntas centrotemporales
Ecografía Doppler transcraneal (EDTC), 28, 377
Edema
    cerebral, 12
    unilateral del disco
        diagnóstico, 485
        introducción, 485
        tratamiento, 485
EDTC. *V.* Ecografía Doppler transcraneal
EE. *V.* Estado epiléptico
Ejercicios vestibulares
    síndrome Ménière, 79-80
    vestibulopatía periférica aguda, 79
ELA. *V.* Esclerosis lateral amiotrófica
EM. *V.* Esclerosis múltiple
Embarazo, toxemia del, 65-66
EMDA. *V.* Encefalomielitis desmielinizante aguda
EMJ. *V.* Epilepsia mioclónica juvenil
Empiema subdural craneal, 550-551
    diagnóstico, 551
    etiología y tratamiento provisional probables de, 551t
    fisiopatología, 550
    introducción, 550
    pronóstico, 550-551
    tratamiento, 551
Encefalitis, 553-555
    causas, 553, 554t
    diagnóstico, 554-555
    fisiopatología, 553
    introducción, 553
    pronóstico, 554
    tratamiento, 555
Encefalomielitis
    desmielinizante aguda (EMDA), 189-190
    hepática
        diagnóstico, 495-496
        fisiopatología, 495
        introducción, 495
        plomo, 513
        pronóstico, 495
        tratamiento, 496

paraneoplásica (EMP), 159
Wernicke, 524-525
diagnóstico, 524
fisiopatología, 524
introducción, 524
pronóstico, 524
tratamiento, 524-525
Endocrinopatías, 167
Enfermedad/es
autoinmunitaria oído interno, 81
Charcot-Marie-Tooth (CMT), 247-251
clasificación, 248-249t
CMT1, 247, 248-249
CMT2, 250
CMT3, 250
CMT4, 250
diagnóstico, 247, 249-251
ligada al cromosoma X (CMTX), 250-251
pronóstico, 247
tratamiento, 251
Creutzfeldt-Jakob, 451, 492
nueva variante, 451
Dejérine-Sottas, 250
Fabry, 256
Graves, miopatía de
fisiopatología, 462
introducción, 462
tratamiento, 462
Kjer
diagnóstico, 481
fisiopatología, 481
introducción, 481
pronóstico, 481
tratamiento, 481
Lhermitte-Duclos, 131, 132
Neuropsiquiátricas
ansiedad, 433-434
demencia, 435-436
depresión mayor, 431-433
psicosis, 434-435
Parkinson
diagnóstico, 395-398, 396t, 397t

diferencial, 396t
fisiopatología, 395
pronóstico, 395
tratamiento, 398-403
Pompe
diagnóstico, 315
fisiopatología, 312
pronóstico, 315
tratamiento, 316
priónicas, 451-453
Refsum, 257
Weston Hurst, 190
Whipple, 475
Entacapona, tratamiento enfermedad de Parkinson, 401
Epilepsia
anciano, 66-67
benigna con puntas centrotemporales (EBPCT), 59-60
clasificación, 38, 39t
con ausencias de la infancia (EAI), 60
criptógena, 38, 39t
definición, 37
diagnóstico, 41-42
fisiopatología, 38, 39
generalizada, 39t
genética, 40
historia, 36
idiopática, 38, 39t
incidencia, 39
lesional, 62-63
mioclónica juvenil (EMJ), 61-62
mujer, 64-65
pronóstico, 40-41
retirada medicación, 41
sintomática, 38, 39t
terminología, 36
tratamiento, 42-51, 52-53t
Ergotamina, 347
Ergoterapia para esclerosis lateral amiotrófica, 196
Escala
coma Glasgow, 2, 2t, 542
Medical Research Council (MRC)
respuesta de la meningitis

tuberculosa según la fase, 543t
somnolencia de Epworth, 95t
Esclerosis lateral amiotrófica (ELA), 96, 161, 194-198
diagnóstico, 195-196
fisiopatología, 195
pronóstico, 195
tratamiento, 196-198
Esclerosis múltiple (EM)
clasificación, 178
consideraciones clínicas, 178
definición, 171
diagnóstico, 173-178
diferencial, 177-178, 177t
epidemiología, 172
fisiopatología, 172-173
inmunomoduladores para, 183t
introducción, 171-172
principios del tratamiento, 182t
problemas
cognitivos, 180
memoria, 180
pruebas diagnósticas, 174-177
punción lumbar tratamiento, 177
resonancia magnética (RM), 174-177, 175-176f
seguridad de los fármacos en embarazo, 183t
tratamiento, 178-189
Esfumación de la respuesta, definición, 326
Espasmos salutatorios. *V.* Síndrome West
Espasticidad
diagnóstico, 415
en esclerosis lateral amiotrófica, 197
en esclerosis múltiple, 180-181
fisiopatología, 415
tratamiento, 415-416
Espondiloartrosis cervical, 92-93
Espondilolistesis traumática del axis, 21
Estabilizadores estado de ánimo, 427-428, 428t, 429
Estado
epiléptico (EE) definición, 37
diagnóstico, 68
fisiopatología, 67
pronóstico, 67-68

tratamiento, 68-70
vegetativo, coma, 6
mínimamente consciente, 6
Estenosis
arterial intracraneal, 381-382
lumbar
anamnesis, 88
diagnóstico, 88-89
fisiopatología, 86
pronóstico, 88
tratamiento, 89
Estimulación cerebral profunda, 401
Estimulantes, 529-530
fisiopatología, 529
introducción, 529
pronóstico, 529-530
tratamiento, 530
Estreñimiento, en esclerosis lateral amiotrófica, 197
Estupor, definición, 1
Etanol. *V.* Alcohol
Etilenglicol, 524
Etosuximida, tratamiento epilepsia, 50
Exposición *in vivo,* 342

F

Fármacos
estimulantes, tratamiento trastornos atención, 420, 420t
hiperosmolares, 497
Fascículo longitudinal medial, 470
Felbamato, tratamiento epilepsia, 49
Fenciclidina, 529-530
Fenitoína, tratamiento epilepsia, 44-45
Fenobarbital, tratamiento epilepsia, 46
Fibras rojas rotas, 462
Fibrilación auricular, 381
Fístulas perilinfèticas, 80-81
Fludrocortisona, 212
Formación reticular parapontina, 472
Fosfenitoína, tratamiento epilepsia, 51
Fracturas
apófisis odontoides, 20-21

combinadas atlas/axis
tratamiento, 21
cóndilo occipital, 20
cráneo, 9-10
Fragmentación del sueño, 94
causas neurológicas, 96
Frovatriptán, tratamiento migraña, 346
Función vesical en esclerosis múltiple, 181
Funciones ejecutivas, definición, 418

G

GABA. *V.* Ácido γ-aminobutírico
Gabapentina, tratamiento
epilepsia, 45
síndrome piernas inquietas, 106
γ-hidroxibutirato (GHB), tratamiento cataplejía, 101
Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), 239-240
diagnóstico, 239-240
fisiopatología, 239
pronóstico, 239
Ganglioglioma, 131, 132
Ganglionopatía, 235-236
Ganglios de las raíces posteriores/nervio, síndromes paraneoplásicos de, 161-162
Gentamicina, tratamiento síndrome Mémére, 80
Germinoma, 142. *V. también* Tumores células germinales
GHB. *V.* γ-hidroxibutirato *Ginkgo biloba,* 426
Glioblastoma, 115-116
Glioma, 115-116.
del tronco encefálico, 127
Gliomatosis cerebral, 126-127
Glucogenosis dinámicas, 318-319
Glucoproteína asociada a la mielina (MAG), 162
GMSI. *V.* Gammapatía monoclonal de significado incierto

H

HAART. *V.* Tratamiento antirretrovírico de gran actividad
Hamartoma hipotalámico, 143, 144
HED. *V.* Hematoma epidural Hemangioblastoma, 139-140
Hemangiopericitoma, 139
Hematoma epidural (HED), 10-11

Hematoma subdural, 10
agudo (HSDA), 10
Hemorragias parenquimatosas (HP), 11
Hernia
amigdalina, 12
de la circunvolución
cíngulo, 12
parahipocámpica, 12
Herpes varicela-zóster (HVZ), 231
Hidrocefalia normotensiva, 448-449
Hipercalcemia, 502-503
diagnóstico, 502
fisiopatología, 502
introducción, 502
pronóstico, 502
tratamiento, 503
Hiperglucemia, definición, 497
Hiperhomocisteinemia, 384
Hipernatremia, definición, 497
Hiperosmolaridad, 496-498
definición, 496
diagnóstico, 497
fisiopatología, 497
introducción, 496-497
pronóstico, 497
tratamiento, 498
Hiperpotasemia, 501-502
definición, 501
diagnóstico, 502
fisiopatología, 501
introducción, 501
pronóstico, 501
tratamiento, 502
Hipersomnia
diurna
afecciones médicas y, 96-97, 97
anamnesis, 94
diagnóstico, 95
enfermedades neurológicas y, 96-97
fisiopatología, 94
pronóstico, 95
tratamiento, 95

idiopática, 101
Hipertermia, 534-536
clasificación, 535
diagnóstico, 535
fisiopatología, 535
introducción, 534
maligna (HM), 311
tratamiento, 535-536
Hipertonicidad, 496-498
definición, 496
diagnóstico, 497
fisiopatología, 497
introducción, 496-497
pronóstico, 497
tratamiento, 498
Hiperventilación, presíncope, 72
diagnóstico, 74
tratamiento, 75
Hipomovilidad intestinal, 212
Hiponatremia, 498-500
definición, 498
diagnóstico, 499
fisiopatología, 498
introducción, 498
pronóstico, 498-499
tratamiento, 499-500
Hipopotasemia, 500-501
definición, 500
diagnóstico, 500-501
fisiopatología, 500
introducción, 500
pronóstico, 500
tratamiento, 501
Hipotensión arterial ortostática, 233
diagnóstico, 73
fisiopatología, 72
pronóstico, 73
tratamiento, 74
tratamiento complementario, 212
Hipotermia y muerte cerebral, 27
Histoplasma capsulatum, 545
HM. *V.* Hipertermia maligna

Hormonoterapia, metástasis medulares/vertebrales, 155
HP. *V.* Hemorragias parenquimatosas
HSDA. *V.* Hematoma subdural agudo
Huperzina A, tratamiento trastornos de memoria, 426
HVZ. *V.* Herpes varicela-zóster

I

IBA-IBD. *V.* Intervalo basión-axis-intervalo basión-diente del atlas
IFN-β1a intramuscular, tratamiento esclerosis múltiple, 184, 185
IFN-β1b, tratamiento esclerosis múltiple, 185
IGIV. *V.* Inmunoglobulinas intravenosas
ILAE. *V.* International League against Epilepsy
Ilusiones ópticas
    diagnóstico, 492
    fisiopatología, 492
    introducción, 490, 492
    pronóstico, 492
    tratamiento, 492
IMAO. *V.* Inhibidores monoaminooxidasa
Infarto/s
    laberíntico en vértigo, 81
    tronco encefálico
        diagnóstico, 74
        tratamiento, 81
    zonas límite, 376
Infección/es
        demencia por procesos infecciosos
            neurosífilis, 450-451
        VIH, 449-450
    SNC. *V.* Sistema nervioso central
Inhibidor/es
    acetilcolinesterasa, tratamiento
        miastenia grave, 267
        síndrome miasténico de Lambert-Eaton, 274
    colinesterasa, tratamiento
        alteraciones conducta (conducta emotiva intensa), 431
        disfunción ejecutiva, 423, 423t
        enfermedad de Alzheimer, 439
        trastornos
            atención, 423, 423t
            memoria, 425-426

monoaminooxidasa (IMAO), 420
tratamiento depresión mayor, 433
recaptación serotonina-noradrenalina (IRSN)
antidepresivos, 422t, 435
tratamiento depresión mayor, 433
selectivos recaptación serotonina (ISRS)
antidepresivos, 422, 434
tratamiento
alteraciones conducta (conducta emotiva intensa), 430, 431
depresión, 432
trastornos atención, 421
vestibulares, vértigo, 76
tratamiento
síndrome Ménière, 79
vestibulopatía periférica aguda, 78
Inmovilización cervical, lesiones de la arteria vertebral, 22
Inmunodepresores, tratamiento síndrome miasténico de Lambert- Eaton, 274
Inmunoglobulinas intravenosas (IGIV), tratamiento
miastenia grave, 270-271
neuropatía motora multifocal, 218
polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, 208-209
polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, 213-214
síndrome persona rígida, 202
Inmunomoduladores, 184
efectos secundarios, 184
Insolación, 535
Insomnio, 102-103
agudo, 103, 104
familiar mortal, 452-453
primario, 104-105
idiopático, 104
paradójico, 104
psicofisiológico, 104
subtipos, 104
tratamiento farmacológico, 103t
Insuficiencia
cardiopulmonar y sueño, 97
carnitina, 319-320
enzimas desramificante y ramificante, 316-318
respiratoria,
atrofias musculares espinales, 193
esclerosis lateral amiotrófica, 197-198

vertebrobasilar (IVB), 73
diagnóstico, 74
pronóstico, 73
International League against Epilepsy (ILAE), clasificación, 37-38, 39t
Intervalo basión-axis-intervalo basión-diente del atlas (IBA-IBD), 20
Intoxicación por
arsénico, 516-517
diagnóstico, 517
fisiopatología, 516
introducción, 516
neuropatía por, 242
pronóstico, 516
tratamiento, 517
inhibidores acetilcolinesterasa, 519-520
cuadro clínico, 519
diagnóstico, 520
fisiopatología, 519
introducción, 519
tratamiento, 520
mercurio, 515-516
diagnóstico, 515
fisiopatología, 515
introducción, 515
pronóstico, 515
tratamiento, 515-516
metales pesados, 511-518
arsénico, 516-517
mercurio, 515-516
plomo, 511-514
talio, 517-518
monóxido carbono, 518-519
diagnóstico, 518
fisiopatología, 518
introducción, 518
pronóstico, 518
tratamiento, 518-519
plomo, 240-241, 511-514
diagnóstico, 512-513
fisiopatología, 511
introducción, 511
pronóstico, 511-512
tratamiento, 513-514

salicilatos, 531-534
diagnóstico, 532-533
fisiopatología, 532
introducción, 531-532
pronóstico, 532
tratamiento, 533-534
talio, 517-518
diagnóstico, 517
fisiopatología, 517
introducción, 517
neuropatía por, 241
pronóstico, 517
tratamiento, 517-518
Intubación endotraqueal, 23
Irradiación, cáncer, 166-167
IRSN. *V.* Inhibidores recaptación serotonina-noradrenalina
ISRS. *V.* Inhibidores selectivos recaptación serotonina
IVB. *V.* Insuficiencia vertebrobasilar

L

Laberintitis bacteriana, 80
Lacosamida, tratamiento epilepsia, 49-50
Lamotrigina
estabilizador estado de ánimo, 428
tratamiento epilepsia, 47-48
LAO. *V.* Luxación atloccipital
LAV. *V.* Lesión arteria vertebral
Lepra, 224-225t
características, 224-225t
diagnóstico, 226
dimorfa, 226
fisiopatología, 224, 225-226
lepromatosa, 226
pronóstico, 226
tratamiento, 227
tuberculoide, 226
Lesión/es
arteria vertebral (LAV), 22
axonal difusa, 11-12
medular, 16-17
aguda, tratamiento, 17-19

cervical subaxoidea, 21
anomalía radiológica, 20
apoyo nutricional tras, 20
central. *V.* Síndrome Schneider
cervical/es
centrales agudas (LMCCA), 21
tratamiento farmacológico, 19
trombosis venosa profunda (TVP), 19
fisiopatología, 17
fractura
atlas, 20, 21
axis, 20-21
cóndilo occipital, 20
luxación atloccipital (LAO), 20
prevención de las complicaciones, 22-24
luxaciones de las carillas articulares cervicales subaxoideas, 21
Letargo, definición, 1
Leucoencefalitis aguda hemorrágica. *V.* Enfermedad Weston Hurst
Levetiracetam, tratamiento epilepsia, 48
Levodopa
restitución de dopamina, 399
tratamiento enfermedad de Parkinson, 400-401
LGMD. *V.* Distrofias musculares de cinturas
Linfoma primario SNC. *V.* Linfoma SNC
Linfoma SNC, 140-141
diagnóstico, 140-141
diferencial, 141
epidemiología, 140 Índice alfabético de materias 595
Lipomas, 143, 144
Litio
estabilizador estado de ánimo, 428, 429
tratamiento cefalea en racimos, 355
LMCCA. *V.* Lesiones medulares cervicales centrales agudas
Lupus eritematoso sistémico, 485
Lumbalgia
anamnesis, 83-84
diagnóstico, 84-85
fisiopatología, 84
pronóstico, 84
tratamiento, 85
Luxación atloccipital (LAO), 20

M

Macroglobulinemia de Waldenström, 162
MAG. *V.* Glucoproteína asociada a la mielina
Malformaciones de Chiari tipo I y vértigo, 81
Mareo
    clasificación, 71-72
    diagnóstico, 73-74
    epidemiología, 72
    fisiopatología, 72-73
    pronóstico, 73
    tratamiento, 74-82
MEC. *V.* Miopatía de enfermo crítico
Médula espinal, síndromes paraneoplásicos de, 161
Meduloblastoma, 133-135
    diagnóstico, 134
        diferencial, 134
    fisiopatología, 133
    pronóstico, 133-134
    tratamiento, 134-135
Memantina, tratamiento
    enfermedad de Alzheimer, 439
    trastornos de la memoria, 426
Meningioma, 137-139
    anatomía patológica, 138
    diagnóstico, 138
        diferencial, 138
        fisiopatología, 137
        pronóstico, 137-138
        tratamiento, 138-139
Meningitis
    bacteriana, 538-542
        diagnóstico, 538-540
        fisiopatología, 538
        introducción, 538
        observaciones líquido
            cefalorraquídeo, 540t
        pronóstico, 538
        tratamiento, 540-542
            específico, 541t
            provisional, 539t
    de cultivo negativo
        causas, 547t

fúngica, adultos, 545-547
diagnóstico, 545-546
fisiopatología, 545
introducción, 545
pronóstico, 545
tratamiento, 546-547, 546t
por *Streptococcus pneumoniae,* 538
tuberculosa, 542-545
diagnóstico, 543-544
fisiopatología, 542
introducción, 542
pronóstico, 542-543
respuesta según la fase, 543t
tratamiento, 544-545, 544t
vírica, 363, 540t, 547-548
diagnóstico, 548
fisiopatología, 548
introducción, 547
observaciones líquido cefalorraquídeo, 540t
pronóstico, 548
tratamiento, 548
Metales pesados, exposición a, 455
Metanol, 523-524
Metástasis
bóveda y base craneales, 152-153
cerebrales, 149-152
cirugía tratamiento, 151
diagnóstico, 150-151
fisiopatología, 150
pronóstico, 150
quimioterapia, 152
radiocirugía estereotáctica, 152
radioterapia holocraneal, 151
tratamiento complementario, 151
leptomeníngeas, 155-157
diagnóstico, 156-157
diferencial, 156-157
epidemiología, 155
fisiopatología, 155
pronóstico, 156
medulares/vertebrales, 153-155

cirugía, 155
hormonoterapia, 155
quimioterapia, 155
radioterapia, 155
tratamiento complementario, 154-155
Metilprednisolona, tratamiento lesión medular, 19
Metosuximida, tratamiento epilepsia, 49
Metotrexato, 186
tratamiento polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, 215
Miastenia grave, 163, 463-464
autoinmunitaria neonatal transitoria, 271-272
diagnóstico, 272
fisiopatología, 270
pronóstico, 271-272
tratamiento, 272
diagnóstico, 265-266
fisiopatología, 263
introducción, 463
pronóstico, 264, 463
tratamiento, 266-271, 464
Micofenolato de mofetilo, tratamiento
esclerosis múltiple, 186
miastenia grave, 270
polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, 215
Midodrina, 212
Mielitis, 161
Mieloma osteoesclerótico, 162
Mielopatía/s
en cáncer, 167-168
necrosante aguda, 161
Migraña, 344-350. *V. también* Cefalea con aura, 350-351
diagnóstico, 345-346
fisiopatología, 345
pronóstico, 345
tratamiento, 346-350
Mioclono, 410-411
Mioglobinuria evidente, 318
Miopatía/s, 461-462
congénitas, 303, 312-314t
de enfermedad Graves, 462
degenerativas, 461-462
diagnóstico, 462

fisiopatología, 462
introducción, 461
pronóstico, 462
tratamiento, 462
enfermo crítico (MEC)
diagnóstico, 290-291
fisiopatología, 290
pronóstico, 290
tratamiento, 291
en músculos extraoculares, 461t, 462
inflamatorias, 280-288
diagnóstico, 281-283
fisiopatología, 281
pronóstico, 281
tratamiento, 283-288
miotónicas, 303-304
mitocondriales, 321-323
diagnóstico, 322-323
pronóstico, 322
tratamiento con corticoesteroides, 268-269, 323
Miorritmia oculomasticatoria, 475
Miotonía/s
agravadas por potasio, 307-308
congénita, 304-305
Mitoxantrona, tratamiento esclerosis múltiple, 187
Modafinilo, tratamiento
hipersomnia idiopática, 101
narcolepsia, 100
trastornos de la atención, 420
Movimientos oculares
en coma, 3
trastornos, 461-463
miopatías, 461-462
supranucleares, 470-473
desviaciones oblicuas, 471
mixtos, 472-473
oftalmoplejía internuclear, 470-471
parálisis mirada, 472
traumatismo orbitario, 463
Movimientos periódicos de las piernas durante el sueño (MPPS), 106-107
MRC. *V.* Escala Medical Research Council (MRC)
Mucormicosis, 469-470

diagnóstico, 470
fisiopatología, 469
pronóstico, 470
tratamiento, 470
Muerte cerebral criterios, 26-27
diagnóstico, 24-26
estados neurológicos, 27
fisiopatología, 24
introducción, 24
pruebas confirmación, 27-28
ventilación y apoyo mecánicos, 28
Mujer, epilepsia, 64-65
Músculo/s
extraoculares
miopatías, 461t, 462
síndromes paraneoplásicos, 163-164
Mycobacterium tuberculosis, 542

N

Naloxona, 525
Naratriptán, tratamiento migraña, 346
Narcolepsia, 99-101
anamnesis, 99-100
diagnóstico, 100
fisiopatología, 100
pronóstico, 100
tratamiento, 100-101, 101t
Natalizumab, tratamiento esclerosis múltiple, 183, 185
NDAMSM. *V.* Neuropatía desmielinizante adquirida multifocal sensitivomotora
Neisseria meningitidis, tratamientos profilácticos, 542t
Nervios oculomotores, trastornos, 465-470
mucormicosis, 469-470
múltiples pares craneales, 469
parálisis nervio
abducens, 467-468
facial, 468-469
oculomotor, 465-466
troclear, 466
Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ), 118
Neuralgia del trigémino, 358
Neuritis

óptica retrobulbar, 481-482
diagnóstico, 482
fisiopatología, 481
introducción, 481
pronóstico, 482
tratamiento, 482
vestibular. *V.* Vestibulopatía periférica aguda
Neurocitomas, 131, 132
Neurofibroma, 136-137
Neurolépticos atípicos, tratamiento
ansiedad, 434
episodios de alteraciones conducta (conducta emotiva intensa), 429-430, 429t
Neuromielitis óptica, 190, 482-483
diagnóstico, 482-483
fisiopatología, 482
introducción, 482
pronóstico, 482
tratamiento, 483
Neuromiotonía, 475
Neuronopatía
motora subaguda, 161
sensitiva subaguda, 161
Neurooftalmología, 458-492
alucinaciones visuales e ilusiones ópticas, 490, 492
anisocoria, 459-461
movimientos oculares. *V.* Movimientos oculares, trastornos
nervios oculomotores, trastornos, 465-470
posición párpados, trastornos, 458-459
silla turca y quiasma, trastornos, 487, 488t
unión neuromuscular, trastornos, 463-464
y afecciones relacionadas, 473-474, 474t, 475t
Neuropatía/s
asociada a lepra, 224–225t, 224–227
autónoma, 163
idiopática,
diagnóstico, 211
fisiopatología, 211
pronóstico, 211
tratamiento, 211–212
craneales múltiples, 168
fisiopatología, 469
introducción, 469

pronóstico, 469
síndromes de, 469t
desmielinizante adquirida multifocal sensitivomotora (NDAMSM), 218-219
diagnóstico, 219
fisiopatología, 218
pronóstico, 219
tratamiento, 219
intoxicación por
arsénico, 242
plomo, 240-241
talio, 241
motora multifocal (NMM), 216-218
diagnóstico, 217
fisiopatología, 216-217
pronóstico, 217
tratamiento, 218
óptica/s
atrofia óptica dominante, 481
compresiva e intrínseca, 479-480
diabética, 479
edema unilateral del disco, 485
hereditaria Leber, 480-481
diagnóstico, 480
fisiopatología, 480
introducción, 480
tratamiento, 480-481
inducida por radioterapia, 481
diagnóstico, 481
fisiopatología, 481
introducción, 481
pronóstico, 481
tratamiento, 481
isquémica anterior, 477-478
diabética
diagnóstico, 479
fisiopatología, 479
introducción, 479
pronóstico, 479
tratamiento, 479
no arterítica (NOIA-NA)
diagnóstico, 479
fisiopatología, 479

introducción, 479
pronóstico, 479
tratamiento, 479
neoplásicas, 486
diagnóstico, 486
introducción, 486
pronóstico, 486
tratamiento, 486
neuritis óptica retrobulbar, 481-482
neuromielitis óptica, 482-483
no arterítica, 479
nutricional y tóxica, 485-486
papiledema, 483-485
traumáticas, 486-487
diagnóstico, 486
fisiopatología, 486
introducción, 486
pronóstico, 486
tratamiento, 486-487
por presión, 246-247
periféricas, 161-162
porfíricas, 258-259
diagnóstico, 258-259
fisiopatología, 258
tratamiento, 259
sensitivas
paraneoplásicas, 235-236
y autónomas hereditarias (NSAH), 251, 252-254t
vasculíticas, 219-223
y carencia
cobre, 243-244
vitamina B_{12}, 242-243
vitamina E, 244-245
y plomo saturninos, adultos, 513
Neurosífilis, 450-451
Nicturia, 97
Nistagmo,
congénito, 475
definición, 473
diagnóstico, 473
fisiopatología, 473
introducción, 473

pendular, 473
pronóstico, 473
rítmico, 473, 475
tipos, características y localización, 474t
tratamiento, 473, 475
quirúrgico y farmacológico, 476t
NMM. *V.* Neuropatía motora multifocal
Nocirreceptores, 326
NOHL. *V.* Neuropatía óptica hereditaria de Leber
Noradrenalina, 419
NPJ. *V.* Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*
NSAH. *V.* Neuropatías sensitivas y autónomas hereditarias

O

Oclusión
arteria central retiniana, 476
ramificación superior o inferior de la arteria retiniana, 476
ODLS. *V.* Ortesis dorsolumbosacra
Oftalmoparesia, 210
Oftalmoplejía
externa progresiva crónica
tratamiento, 462
internuclear, 470-471
bilateral, paredes orbitarias, 470
diagnóstico, 470
fisiopatología, 470
introducción, 470
pronóstico, 470
tratamiento, 470-471
Ojos, síndromes paraneoplásicos, 160-161
Oligodendroglioma, 127-128
OMS. *V.* Organización Mundial de la Salud
Onda de presión intracraneal, formas, 32-33
Opioides, síndrome de las piernas inquietas, 106
Optic Neuritis Treatment Trial, 482
Organización Mundial de la Salud (OMS), 117
Ortesis dorsolumbosacra (ODLS), 22
Osmolaridad determinación, 496
Ototoxicidad, 81
Oxcarbazepina
estabilizador estado de ánimo, 428

tratamiento epilepsia, 44
Oxicodona, tratamiento síndrome de las piernas inquietas, 106
Oxigenación, lesiones medulares, 22-23

P

PAF. *V.* Polineuropatía amiloidea familiar
Palinopsia, 492
PAP. *V.* Tratamiento presión positiva en vías respiratorias
Papiledema, 483-485
definición, 483
Papilitis, 485
Papiloma plexo coroideo, 130
Parálisis
flácida, 464
garrapatas, 277-278
diagnóstico, 278
fisiopatología, 277
pronóstico, 277-278
tratamiento, 278
mirada
diagnóstico, 472
fisiopatología, 472
pronóstico, 472
tratamiento, 472
nervio oculomotor, 465-466
diagnóstico, 465
fisiopatología, 465
introducción, 465
pronóstico, 465
tratamiento, 465-466
IV par craneal (trocleares), 466
diagnóstico, 466
fisiopatología, 466
introducción, 466
pronóstico, 466
tratamiento, 466
VI par craneal, 467-468
diagnóstico, 467
fisiopatología, 467
introducción, 467
pronóstico, 467

tratamiento, 467-468
VII par craneal, 468-469
diagnóstico, 468
fisiopatología, 468
introducción, 468
pronóstico, 468
tratamiento, 468-469
periódica
hipopotasémica
diagnóstico, 308-309
fisiopatología, 308
pronóstico, 308
tratamiento, 309
sensible potasio
diagnóstico, 305-306
fisiopatología, 305
pronóstico, 305
tratamiento, 306
sueño, 99
supranuclear progresiva, 397
Paramiotonía congénita, 306-307
Paraplejías espásticas,
diagnóstico, 194
fisiopatología, 193-194
pronóstico, 194
tratamiento, 194
Parasomnias, 109-112
sueño profundo, 110-111
trastorno conducta durante el sueño REM, 111-112
Párpados,
coma, 3
trastornos de la posición, 458-459
ptosis palpebral, 458-459
retracción palpebral, 459
Patrones respiratorios, coma, 5
PDIA. *V.* Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda
PDIC. *V.* Polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria crónica
Pergolida, restitución de dopamina, 400
Período postictal, definición, 37
PIC. *V.* Presión intracraneal
Pilocarpina, 460
Plasmaféresis, tratamiento polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica,

215
Plexopatía
braquial en cáncer, 168
lumbosacra en cáncer, 169
PLMS. *V.* Prueba de latencias múltiples del sueño
Polimiositis, 163-164
Polineuropatía/s
amiloidea familiar (PAF), 255-256
distal simétrica
asociada a VIH, 228-229
enfermo crítico, 234-235
sensitiva distal simétrica, 231-233
diagnóstico, 232
fisiopatología, 232
pronóstico, 232
tratamiento, 232-233
sensitiva idiopática crónica, 245-246
sensitivomotora, 245-246
Poliomielitis
diagnóstico, 198-199
fisiopatología, 198
pronóstico, 198
tratamiento, 199
Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria
aguda (PDIA), 207
inmunoglobulinas intravenosas, tratamiento, 208-209
crónica (PDIC)
diagnóstico, 212-213
fisiopatología, 212
pronóstico, 212
tratamiento, 213-216
y VIH, 229, 230
Pramipexol, restitución de dopamina, 399
Pregabalina, tratamiento epilepsia, 45-46
Presíncope
definición, 71
diagnóstico, 73-74
epidemiología, 72
fisiopatología, 72
pronóstico, 73
tratamiento, 74-75
vasovagal, 72

Presión intracraneal (PIC), 28
afecciones asociadas, 29t
diagnóstico, 30
fisiopatología, 28, 29
idiopática, 368-369
indicaciones, 33
tratamiento, 30-33, 30t, 31f, 32f
quirúrgicos, 484t
Primidona, tratamiento epilepsia, 46-47
Profilaxis, 525
Prolactinomas, 487
Proteína básica de la mielina, 177
Prueba/s
apnea, 26
cuantitativa del reflejo axónico sudomotor (QSART), 211
latencias múltiples del sueño (PLMS), 95
Psicosis, 434-435
Ptosis, 458-459
diagnóstico, 458
fisiopatología, 458
introducción, 458
pronóstico, 458
tratamiento, 458-459
Punción lumbar en esclerosis múltiple, 177
Pupila/s
Adie, 460
asimétricas. *V.* Anisocoria
dilatada, gotas para determinar causa de, 461t

Q

QSART. *V.* Prueba cuantitativa del reflejo axónico sudomotor
Quiasma, trastornos. *V.* Silla turca y quiasma, trastornos de
Quimioterapia
complementaria, en astrocitomas de gran malignidad, 125
metástasis
cerebrales, 152
medulares/vertebrales, 155
tumores cerebrales, 120
Quiste/s, 143-144
coloideo, 143, 144
dermoide, 143, 144

epidermoide, 143, 144

R

Radiculoplexopatía diabética, 233-234
Radiocirugía estereotáctica (RCE)
metástasis cerebrales, 152
tumores cerebrales, 120
Radioterapia astrocitomas de gran malignidad, 125
estereotáctica (RTE), tumores cerebrales, 120
holocraneal, metástasis cerebrales, 151
intensidad modulada (RTIM), 120
metástasis medulares/vertebrales, 155
tumores cerebrales, 120
tratamiento cáncer, 165-169
introducción, 165
secuelas cerebrales, 165-166
Rasagilina, tratamiento enfermedad de Parkinson, 398
RCE. *V.* Radiocirugía estereotáctica
Receptores del ácido γ-aminobutírico, 495
Reflejos
oculares vestibulares, 472
oculocefálicos, 3
tronco encefálico, 25-26
Respiración/es
apnéustica, coma, 5
Biot, coma, 5
Cheyne-Stokes, 5
tratamiento, 99
Retinopatía asociada a
carcinoma, 160
melanoma, 161
Retracción de párpados, 459
fisiopatología, 459
introducción, 459
pronóstico, 459
tratamiento, 459
Riluzol, tratamiento esclerosis lateral amiotrófica, 196
Rituximab, tratamiento
esclerosis múltiple, 187
miastenia grave, 271
polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, 215-216

Rivastigmina, tratamiento demencia cuerpos de Lewy, 444
Ropinirol, restitución de dopamina, 399-400
RTE. *V.* Radioterapia estereotáctica
RTIM. *V.* Radioterapia de intensidad modulada
Rufinamida, tratamiento epilepsia, 50

S

Salivación en esclerosis lateral amiotrófica, 197
SAR. *V.* Sistema activación reticular
Sarcoidosis
    diagnóstico, 223-224
    fisiopatología, 223
    pronóstico, 223
    tratamiento, 224
SCA. *V.* Síndrome clínico aislado
Schwannomas
    diagnóstico, 135-136
    diagnóstico diferencial, 135
    epidemiología, 135
    fisiopatología, 135
    pronóstico, 135
    tratamiento, 136
Sedación, 522-523
Selegilina en enfermedad de Parkinson, 398
Sensibilización en dolor, 327
Servoventilación adaptable (SVA), 99
SGB. *V.* Síndrome de Guillain-Barré
Shock neurógeno, 23
Sida. *V.* Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida
Siestas, 99
Signo/s
    Collier, 459
    motores esqueléticos, coma, 4
    reflejos, coma, 4-5
    von Graefe, 549
Silla turca, tumores de
    adenoma hipofisario, 144-147
    craneofaringioma, 147-148
Silla turca y quiasma, trastornos de
    introducción, 487
    presentación, 487

pronóstico, 487
síntomas visuales de, 488t
tratamiento, 487
Síndrome/s
amnésico, 425
Andersen-Tawil, 310
antifosfolipídico, 385
arteria cerebral anterior (ACA), 375
arteria cerebral posterior (ACP), 375
Brown-Séquard, 17. *V. también*
Lesión medular carilla articular, 89
cautiverio, 5-6
y muerte cerebral, 27
cerebeloso subagudo, 158
Charles Bonnet, 492
clínico aislado (SCA), 173
confusional agudo, 418
corticobasal, 445-446
disfunción ejecutiva, 418
epiléptico, definición, 37
fase sueño
adelantada, 108-109
retrasada, 108
Gerstmann-Straüssler-Scheinker, 451-452
Gilles de la Tourette, 411-412
Guillain-Barré (SGB), 162
diagnóstico, 207-208
fisiopatología, 206-207
pronóstico, 207
tratamiento, 208-209
y muerte cerebral, 27
herniarios
hernia amigdalina, 12
hernia de la circunvolución
cíngulo, 12
parahipocámpica, 12
signos y síntomas, 12
Horner
gotas para confirmar y localizar, 460t
ptosis de, 458
inmunodeficiencia adquirida (sida)
demencia, 449-450

y polineuropatía distal simétrica, 228-229
y polirradiculopatía, 229, 230
Isaacs, 162-163
diagnóstico, 204
fisiopatología, 204
pronóstico, 204
tratamiento, 205
Kleine-Levin (SKL), 102
Kórsakov, 454
lacunares, 376
Lennox-Gastaut, 57-58
diagnóstico, 57
fisiopatología, 57
pronóstico, 57
tratamiento, 58
maligno por neurolépticos, 536-537
diagnóstico, 537
fisiopatología, 536
introducción, 536
pronóstico, 536-537
tratamiento, 537
medular anterior, 17. *V. también* Lesión medular
Ménière
diagnóstico, 74
fisiopatología, 72
pronóstico, 73
tratamiento, 79-80
cirugía, 80
metabólico, 430
miasténico/s
congénitos (SMC)
diagnóstico, 279-280
fisiopatología, 279
pronóstico, 279
tratamiento, 280
Lambert-Eaton (SMLE), 272-274
diagnóstico, 273
fisiopatología, 272
pronóstico, 273
tratamiento, 273-274
Miller Fisher (SMF), 209-210
diagnóstico, 210

fisiopatología, 209
pronóstico, 210
tratamiento, 210
paraneoplásicos, 157-164
cerebro/cerebelo, 158, 159, 160
diagnóstico, 158
fisiopatología, 157-158
ganglios, raíces posteriores/nervio, 161-162
introducción, 157
médula espinal, 161
músculo, 163-164
neuromiotonía, 162-163
neuropatía autónoma, 163
ojo, 160-161
plexopatía braquial, 162
pronóstico, 158
síndrome de Guillain-Barré, 162
unión neuromuscular, 163
y sistema nervioso, 159t
persona rígida, 161, 416
diagnóstico, 201
fisiopatología, 200
pronóstico, 200
tratamiento, 201-202
piernas inquietas, 412
diagnóstico, 105-106
fisiopatología, 105
pronóstico, 105
tratamiento, 106
POEMS, 236-237
pospoliomielítico
diagnóstico, 199-200
fisiopatología, 199
pronóstico, 199
tratamiento, 200
radiculares cervicales, 91t
Schneider, 17
secreción inadecuada de hormona antidiurética, 543
serotoninérgico, 536-537
diagnóstico, 537
fisiopatología, 536
introducción, 536

pronóstico, 536-537
tratamiento, 537
túnel del carpo (STC), 238
uno y medio, 472-473
West, 55-57
diagnóstico, 56
fisiopatología, 56
pronóstico, 56
tratamiento, 56-57
Sistema
activación reticular (SAR), 1
nervioso central (SNC), infecciones
absceso
cerebral bacteriano, 549-550
epidural craneal, 551-552
epidural vertebral, 552-553
empiema subdural craneal, 550-551
encefalitis, 553-555
meningitis
bacteriana. *V.* Meningitis bacteriana
fúngica, 545-547
tuberculosa, 542-545
vírica, 547-548
VIH, complicaciones neurológicas asociadas a, 555-558
SKL. *V.* Síndrome de Kleine-Levin
SMC. *V.* Síndromes miasténicos congénitos
SMLE. *V.* Síndrome miasténico de Lambert-Eaton
SNC. *V.* Sistema nervioso central
Sobredosis opiáceos, 525-526
diagnóstico, 525
fisiopatología, 525
introducción, 525
pronóstico, 525
tratamiento, 525-526
Somnolencia, 99
definición, 1
Sonambulismo, 110
STC. *V.* Síndrome túnel del carpo
Sumatriptán, 348
SVA. *V.* Servoventilación adaptable

T

Tacrina, 426
Tacrolimús, tratamiento
    miastenia grave, 270
    polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, 216
TCMH. *V.* Trasplante células madre hematopoyéticas
TCSR. *V.* Trastorno conducta durante el sueño REM
TDAH. *V.* Trastorno déficit atención con hiperactividad
Técnicas cognitivo-conductuales, insomnio, 105
Temblor
    definición, 403
    diagnóstico, 403
    fármacos que provocan, 405t
    fisiológico en aumento, 404
    fisiopatología, 403
    ortostático, 404
    pronóstico, 403
    tratamiento, 404
Temozolomida, tratamiento astrocitomas de gran malignidad, 126
Teratoma, 142. *V. también* Tumores células germinales
Terrores nocturnos, 110
Tétanos
    diagnóstico, 205-206
    fisiopatología, 205
    pronóstico, 205
    tratamiento, 206
Tiagabina, tratamiento epilepsia, 46
Tics, 411-412
Timectomía en miastenia grave, 271
TMPE. *V.* Trastorno movimientos periódicos extremidades
Tolcapona, tratamiento enfermedad de Parkinson, 401
Topiramato, tratamiento epilepsia, 48
Toxemia del embarazo, 65-66
Toxicidad anticolinérgicos y antidepresivos policíclicos, 530-531
    diagnóstico, 530
    fisiopatología, 530
    introducción, 530
    pronóstico, 530
    tratamiento, 530-531
Toxina botulínica, 464
    en espasticidad, 416
Toxoplasma gondii, 556

Toxoplasmosis
diagnóstico, 557
fisiopatología, 556-557
introducción, 556
pronóstico, 557
tratamiento, 557, 558t
Trasplante células madre hematopoyéticas (TCMH), 169-170
Trastorno/s de alerta y vigilancia, 424
Trastorno/s de atención
alteraciones de la conducta, 426-431
conducta emotiva intensa, 426-431
diagnóstico, 419
disfunción ejecutiva, 421, 422, 422t, 423
fisiopatología, 419
memoria, 424-426
pronóstico, 419
síndromes, 418
tratamiento, 419-421, 420t, 422t, 423t
Trastorno/s de conversión
diagnóstico, 490
fisiopatología, 490
introducción, 490
pronóstico, 490
tratamiento, 490
Trastorno/s de la conducta durante el sueño REM (TCSR), 111-112
anamnesis, 112
diagnóstico, 112
fisiopatología, 112
tratamiento, 112
Trastorno/s de la memoria, 424-426
diagnóstico, 425
fisiopatología, 425
introducción, 424-425
pronóstico, 425
tratamiento, 425-426
Trastorno/s del movimiento
ataxia, 412-415, 413t
enfermedad Parkinson. *V.* Enfermedad de Parkinson
espasticidad, 415-416
hipercinéticos
categorías, 403
corea, 408-410, 409t

discinesia. *V.* Discinesia distonía, 405-408
temblores, 403-405, 405t
tics, 411-412
Trastorno/s del ritmo circadiano, 108- 110
Trastorno/s del sueño
alteración del ritmo circadiano, 109- 110
hipersomnia idiopática, 101
hipersomnia diurna insomnio, 102-105
movimientos periódicos de las piernas durante el sueño, 107
narcolepsia, 99-101
síndrome de Kleine-Levin, 102
síndrome de la fase del sueño adelantada y retrasada, 108-109
síndrome de las piernas inquietas. *V.* Síndrome de las piernas inquietas
Trastorno/s metabólicos. *V.* Trastornos tóxicos y metabólicos
Trastorno/s periódicos de las extremidades (TMPE), 96
Trastorno/s por déficit atención con hiperactividad (TDAH), 418
Trastorno/s psicógenos, 417
Trastorno/s psiquiátricos y sueño, 97
Trastorno/s respiratorios del sueño, 97-99
Trastorno/s supranucleares
movimientos oculares, 470-473
mixtos, 472, 473
desviaciones oblicuas, 471
oftalmoplejía internuclear, 470-471
parálisis de la mirada, 472
Trastorno/s tóxicos y metabólicos barbitúricos, 527-529
carencia, dependencia y toxicidad vitaminas, 503-511
encefalopatía hepática, 495-496
estimulantes, 529-530
etanol (alcohol), 520-524
hipercalcemia, 502-503
hiperosmolaridad e hipertonicidad, 496-498
hiperpotasemia, 501-502
hipertermia, 534-536
hiponatremia, 498-500
hipopotasemia, 500-501
intoxicación por
anticolinérgicos y antidepresivos policíclicos, 530-531
inhibidores de la acetilcolinesterasa, 519-520
metales pesados, 511-518
monóxido de carbono, 518-519
salicilatos, 531-534

opiáceos, 525-526
síndrome
maligno por neurolépticos, 536-537
serotoninérgico, 536-537
Tratamiento/s
antirretrovíricos de gran actividad (HAART), 555
cáncer
irradiación, 166-167
mielopatía, 167-168
neuropatía craneal, 168
plexopatía
braquial, 168
lumbosacra, 169
quimioterapia, 164-165
radioterapia, 165-166
trasplante de células madre
hematopoyéticas, 169-170
complementario
esclerosis lateral amiotrófica, 196
síndrome de Guillain-Barré, 209
de restitución enzimático (TRE), 256, 316
inmunomoduladores, en síndrome miasténico de Lambert-Eaton, 274
intraarteriales, 379
largo plazo intoxicación por plomo, 514
ortopédico, atrofias musculares espinales, 193
presión positiva en vías respiratorias (PAP), 98
quelante, efectos secundarios, 513
restricción sueño, 105
Traumatismo
cerebral
conmoción cerebral, 10
contusión cerebral, 10
desgarro cuero cabelludo, 9
directrices para tratamiento, 14-16t
edema cerebral, 12
fisiopatología, 9
fracturas cráneo, 9-10
hematoma
cerebral traumático, 11
epidural, 10-11
subdural, 10
introducción, 7, 8-9

lesión axonal difusa, 11-12
síndromes herniarios, 12
craneal, tratamiento prehospitalario, 12-13
quirúrgico, 13
orbitario
diagnóstico, 463
fisiopatología, 463
introducción, 463
pronóstico, 463
tratamiento, 463
Trazodona, tratamiento alteraciones de la conducta (conducta emotiva intensa), 431
TRE. *V.* Tratamiento de restitución enzimático
Trendelenburg, posición, 23
Triptanes, tratamiento migraña, 346-347, 347t
Triquinosis
diagnóstico, 289
fisiopatología, 289
pronóstico, 289
tratamiento, 289-290
Tromboembolia
en miastenia grave, 271
venosa, 118-119
Trombólisis intravenosa, 379
Trombosis senos venosos, 153
cerebrales, 386-387
venosa profunda (TVP)
con lesiones medulares, 19
Tumor/es
ángulo pontocerebeloso, 73
diagnóstico, 74
pronóstico, 73
tratamiento, 81
células germinales, 142-143
cerebrales
cirugía, 119-120
diagnóstico, 116-118
epidemiología, 114
factores ambientales, 114
factores genéticos, 114, 115t
fisiopatología, 114, 115-116
genética molecular, 115-116
pronóstico, 116

quimioterapia, 120
radioterapia, 120
tratamiento, 118-120
médula espinal, 148-149
diagnóstico, 149
fisiopatología, 148
pronóstico, 148
tratamiento, 149
meníngeos
hemangioblastoma, 139-140
hemangiopericitoma, 139
linfoma SNC, 140-141
meningioma, 137-139
quistes, 143-144
tumores células germinales, 142-143
nervios craneales/espinales
neurofibroma, 136-137
schwannoma, 135-136
neuroepiteliales
astrocitoma/s
difusos escasa malignidad, 121-122
gigantocelular subependimario (AGCS), 123-124
gran malignidad (AGM), 124-126
pilocítico, 120-121
ependimarios, 129-130
gliomas tronco encefálico, 127
gliomatosis cerebral, 126-127
meduloblastoma, 133-135
neurogliales, 131-132
clasificación, 117
neuronales-neurogliales, 131-132
oligodendroglioma, 127-128
parénquima pineal, 132-133
plexo coroideo, 130-131
neurofibroma, 136-137
radiación, 167
saco vitelino, 142. *V. también* Tumores células germinales
schwannoma, 135-136
silla turca, 144-148
xantoastrocitoma pleomórfico, 122-123
y vértigo, 81
TVP. *V.* Trombosis venosa profunda

U

Uniones neuromusculares, 463-464
    botulismo, 274-277, 464
    carnitina palmitoiltransferasa, 320-321
    distrofia miotónica tipo 1, 301-303
    distrofia miotónica tipo 2, 303-304
    distrofia/s muscular/es
        congénitas, 297-298
        de cinturas, 295-297
        DMD. *V.* Distrofia muscular Duchenne
        Emery-Dreifuss (DMED), 299-300
        facioescapular (DMFE), 298-299
        oculofaríngea (DMOF), 301
    enfermedad Pompe, 312, 315-317
    glucogenosis dinámicas, 318-319
    hipertermia maligna (HM), 311
    insuficiencia
        carnitina, 319-320
        enzima ramificante, 317-318
    miastenia grave. *V.* Miastenia grave
    miotonía/s
        agravadas potasio, 307-308
        congénita, 304-305
    parálisis
        garrapatas, 277-278
        periódica
            hipopotasémica familiar, 308-309
            sensible potasio, 305-306
    paramiotonía congénita, 306-307
    síndrome/s
        Andersen-Tawil, 310
        miasténicos
            congénitos (SMC), 279-280
        paraneoplásicos de, 163
    triquinosis, 289-290
Uremia, definición, 497

V

Vacunas conjugadas, *Haemophilus influenzae* tipo b, 538
Valproato
    semisódico, tratamiento migraña, 349

tratamiento epilepsia, 47
Vasculitis, 219-220
de nervio/músculo, 162
diagnóstico, 221
fisiopatología, 220
pronóstico, 221
tratamiento, 75, 222-223
Vasopresina (ADH), 497
VEB. *V.* Virus Epstein-Barr
Venografía por RM, 483
Verapamilo, tratamiento cefaleas, 349
Vértigo
definición, 72
diagnóstico, 74
epidemiología, 72
fisiopatología, 72-73
migraña
diagnóstico, 74
fisiopatología, 72
pronóstico, 73
tratamiento, 80
otras causas, 81-82
postural benigno (VPB), 72
diagnóstico, 74
pronóstico, 73
tratamiento, 77
variante conducto horizontal de, 77
pronóstico, 73
psicofisiológico
definición, 71
diagnóstico, 74
fisiopatología, 72
pronóstico, 73
tratamiento, 75
tratamiento, 76-82
Vestibulopatía periférica aguda, 72
tratamiento, 78-79
VIH. *V.* Virus de la inmunodeficiencia humana
Virus
de Epstein-Barr (VEB), 171
de la inmunodeficiencia humana (VIH)
complicaciones neurológicas asociadas, 555-558

del herpes simple tipo 2, 548
del Nilo Occidental, 553
Visión, pérdida
causas retinianas, 476-477
neuropatías ópticas. *V.* Neuropatías ópticas
no orgánica, 490, 491t
pruebas detección, 491t
trastorno conversión, 490
retroquiasmática, 488-489, 489t
VPB. *V.* Vértigo postural benigno

W

Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID), estudio, 381

Z

Zidovudina, 450
Zolmitriptán, 348
Zonisamida, tratamiento epilepsia, 48-49
Zóster oftálmico, 366-367

Índice

Dedicatoria 5
Colaboradores 7
Prólogo (C. Miller Fisher) 13
Prólogo (Thomas R. Swift) 14
Prefacio 16
Prefacio a la 1. a edición 19
1 Coma, traumatismo craneoencefálico y lesión medular 23
2 Epilepsia 76
3 Mareo 136
4 Dolor de espalda y cervicalgia 154
5 Trastornos del sueño 174
6 Neurooncología 209
7 Esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes 307
8 Neuropatías motoras y neuropatías periféricas 338
9 Trastornos de la unión neuromuscular y miopatías 460
10 Dolor crónico 571
11 Migraña y dolor facial 601
12 Accidente cerebrovascular y trastornos cerebrovasculares 657
13 Trastornos del movimiento 690
14 Neurología asociada a la conducta y demencias 728
15 Neurooftalmología 794
16 Encefalopatías tóxicas y metabólicas 857
17 Infecciones del sistema nervioso central 936
Índice de fármacos 969
Índice alfabético de materias 1018